NOTICE

SUR LES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

D[R] LOUIS NATTAN-LARRIER

ANCIEN CHEF DE LABORATOIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
ASSISTANT A L'INSTITUT PASTEUR



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1913

TITRES

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS, 1897-1901

DOCTEUR EN MÉDECINE, 1901

CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS, 1902

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS, 1903-1908

ASSISTANT A L'INSTITUT PASTEUR, 1910

ASSISTANT A L'INSTITUT PASTEUR, ATTACHÉ AU SERVICE DE M. LAVERAN (MALADIES TROPICALES), 1911

SECRÉTAIRE ET VICE-PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE, 1904

SECRÉTAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE ET D'HYGIÈNE TROPICALES, 1909

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE, 1908

MEMBRE ET SECRÉTAIRE DE LA LONDON TROPICAL SOCIETY, 1907

DÉLÉGUÉ DES SOCIÉTÉS DE MÉDECINE TROPICALE FRANÇAISES
A LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE TROPICALE INTERNATIONALE, 1908

AUDITEUR DE BACTÉRIOLOGIE
AU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE, 1911

MEMBRE DE LA COMMISSION DES SÉRUMS, 1912

INTRODUCTION

RESUMÉ SYNTHÉTIQUE DES RECHERCHES

Nous ne résumerons pas, dans cette notice, toutes les recherches scientifiques que nous avons poursuivies depuis plus de quinze ans et nous négligerons l'analyse de ceux de nos travaux qui ne répondent pas à l'objet et à l'esprit de la Fondation nouvelle.

La *Protistologie pathologique* ne se borne pas à décrire les êtres unicellulaires appartenant au règne animal; elle cherche à démontrer leur rôle pathogène; elle étudie les réactions organiques ou humorales qu'ils déterminent, elle essaye enfin de faire connaître les lois biologiques qui président à leur développement. Aussi la *Protistologie pathologique* ne se contente-t-elle pas d'employer les méthodes de la Zoologie : elle emprunte à la Pathologie ses procédés d'observation, à la Microbiologie ses moyens d'investigation ; elle demande constamment à l'Expérimentation et à l'Anatomie pathologique la vérification de ses hypothèses. C'est pourquoi nous placerons côte à côte nos recherches de protistologie humaine et animale, nos études de parasitologie et nos descriptions d'histologie pathologique ; nous rapporterons aussi les méthodes d'investigation que nous avons proposées et nous énumérerons, pour terminer, nos travaux de cytologie et de biologie. Nous espérons parvenir ainsi à montrer, à la fois, la continuité de nos efforts et l'intérêt du programme que nous nous sommes tracé. La précision de nos observations

et la rigueur de nos expériences ont-elles répondu à nos espérances ? Il appartiendra à nos juges d'en décider.

C'est dans les Laboratoires et dans les Services de la Faculté de Médecine que j'ai, tout d'abord, appris à enregistrer les faits en observateur méthodique et patient. Médecin, j'ai analysé les troubles déterminés dans l'organisme humain par le développement des germes infectieux et des parasites. J'ai été ainsi mieux armé, lorsqu'il m'a fallu, plus tard, me consacrer à la Pathologie coloniale et étudier les désordres qu'amène chez l'homme l'intervention pathogène des protozoaires. La connaissance de la nosologie humaine m'a préparé à l'étude de la nosologie animale et m'a souvent permis de tirer, de mes recherches expérimentales, des conclusions plus étendues.

C'est au Collège de France, dans le Laboratoire de M. Ranvier, sous la direction de M. Suchard, que j'ai commencé mes travaux d'histologie; je les continuai bientôt dans les Laboratoires d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine. A partir de ce moment, commença ma collaboration avec M. Letulle. La sollicitude affectueuse de mon maître et ami m'a, dès lors, sans cesse accompagné dans la voie scientifique que j'ai parcourue.

Mon regretté maître, M. Charrin, me donna le goût des recherches expérimentales : dès 1897, j'entrepris sous sa direction mes premiers travaux biologiques. Je devais, plus tard, tant à la Faculté de Médecine qu'à l'Institut Pasteur, m'inspirer de ses idées si fécondes pour poursuivre l'étude de l'hérédo-contagion des infections dues aux protistes.

Mes premières recherches de Protistologie pathologique, consacrées aux Trypanosomes et aux Leishmania, furent entreprises dans le Laboratoire de M. Dieulafoy, à la Faculté de Médecine. Chef de ce Laboratoire durant cinq années, j'ai pu, pendant cette période, user d'un matériel abondant et précieux. M. Dieulafoy suivait mes expériences avec un constant intérêt et m'invita souvent à en exposer les résultats dans son propre amphithéâtre.

M. Roux voulut bien, plus tard, m'accueillir dans les Laboratoires de l'Institut Pasteur : depuis ce moment, il n'a cessé de

m'accorder ses bienveillants conseils et je lui en conserve une profonde reconnaissance. M. Metchnikoff m'appela, tout d'abord, auprès de lui et je fus heureux de profiter de sa puissante impulsion : c'est dans son Laboratoire que je fis mes recherches sur le pian et sur les Spirochètes. Enfin, M. Laveran me fit l'honneur de me réserver une place dans son service : sans cesse aux côtés du savant qui a fondé la Protistologie pathologique, maintes fois associé à ses travaux, j'eus la bonne fortune de me familiariser avec ses procédés d'analyse si rigoureux et ses fécondes méthodes d'investigation.

Ce n'est pas seulement dans les Laboratoires de la Faculté de Médecine et de l'Institut Pasteur que j'ai entrepris mes travaux. Ceux de mes collaborateurs qui résident dans les régions tropicales m'ont, en outre, apporté une aide efficace et constante. Ils n'ont cessé, jusqu'à ce jour, de soumettre à mon examen des virus et des pièces anatomiques recueillis dans les pays parcourus par eux. Ainsi s'accumulaient entre mes mains les résultats d'enquêtes poursuivies en Afrique (Congo, Côte-d'Ivoire, Sénégal, Egypte), en Asie (Indo-Chine, Perse, Japon), dans l'Amérique du Sud (Guyane, Brésil, Pérou). Grâce à ces contributions provenant des pays les plus divers, il m'a été facile de mener à bien mes études sur le bouton d'Orient, le pian, le bubon climatérique, les schistosomiases. Une si étroite association entre l'explorateur et le protistologiste ne peut manquer de donner des résultats d'une importance toute particulière. Au cours d'une mission scientifique, il est parfois aisé de recueillir des documents de toute espèce, mais il est toujours difficile de les dépouiller et d'en contrôler la valeur, lorsqu'on n'a à sa disposition ni les instruments, ni les réactifs nécessaires. Que les animaux infectés, les préparations de sérosité, de pus ou de sang soient dirigés vers un centre de recherches, ils pourront y devenir l'objet d'études approfondies. Du Laboratoire partiront, ensuite, de nouveaux programmes de travaux qui, cette fois, bien précis et nettement délimités, pourront être appliqués, avec toute la rigueur scientifique, dans les régions tropicales.

Mes recherches coloniales ont eu à la fois pour objet les in-

fections qui atteignent l'homme et celles qui frappent les animaux domestiques. J'ai analysé avec un soin tout particulier les maladies qui règnent dans l'Afrique Équatoriale : mis en possession de nombreux renseignements venus de ces régions, observant moi-même des sujets qui y avaient été contaminés, j'ai pu aborder avec fruit, je l'espère, l'étude de la maladie du sommeil et des trypanosomiases animales, du pian, de la piroplasmose canine, etc. Je suis ainsi parvenu à élaborer une série de travaux dont les conclusions ont eu l'honneur d'être acceptées en France et à l'Étranger; aussi puis-je croire que j'ai contribué à la lutte qui doit être soutenue sans relâche par notre pays pour améliorer la situation hygiénique et économique de notre grande colonie africaine. Je pense, d'ailleurs, n'avoir pas négligé les infections qui se rencontrent dans nos autres possessions exotiques. Mes travaux sur le bouton d'Orient et les Leishmania, sur les fièvres récurrentes et les Spirochètes, ainsi que mes études anatomo-pathologiques, en apportent le témoignage.

La méthode qui m'a guidé dans ces recherches demande à être exposée. La *Protistologie pathologique* ne commence pas seulement où finit la Médecine. La Pathologie humaine et comparée guide sans cesse ses efforts : elle lui propose toujours de nouveaux problèmes, elle lui rappelle que la prophylaxie des maladies de l'homme et des animaux domestiques doit être l'objet de ses préoccupations constantes.

J'estime, en outre, qu'il faut avoir étudié de la façon la plus attentive les Sciences médicales avant d'aborder, avec l'aide de l'entomologiste et du chimiste, les grands problèmes de la prophylaxie rationnelle des maladies tropicales et de la pharmacodynamie expérimentale.

Toutes les études nouvelles portant sur les infections tropicales déterminées par les protozoaires parcourent nécessairement les mêmes étapes. Le travailleur parvient-il à isoler un protiste qui lui semble posséder une valeur pathogène, il lui faut connaître à fond la bactériologie et la parasitologie pour éviter toute cause d'erreur. Il doit, d'autre part, multiplier dans les pays

lointains des enquêtes où sa sagacité médicale et son esprit critique trouvent également à s'exercer : il lui est, en effet, nécessaire de soumettre à une analyse attentive les documents recueillis par lui ou par ses collaborateurs. S'il parvient à établir, et la présence constante du nouveau parasite dans toutes les infections offrant les mêmes caractères nosologiques, et son absence dans toutes les autres maladies, une nouvelle tâche s'impose encore à lui : il lui faut recourir aux recherches expérimentales; en inoculant les virus aux animaux sensibles, il essaye, alors, de reproduire les phénomènes, dont il cherche l'origine. Enfin, tous ces travaux doivent être complétés par l'examen histologique des lésions, tant spontanées que provoquées: l'Anatomie pathologique, si exigeante dans son étude des preuves, démontre l'existence du parasite dans les tissus et fait voir comment s'exerce localement son activité pathogène.

Dès lors, il s'agira de déterminer, par des études morphologiques rigoureuses, les caractères zoologiques du parasite. Ces travaux ne fourniront pas seulement des données scientifiques de premier ordre, ils permettront encore de rapprocher le nouvel organisme d'espèces déjà connues; ils autoriseront à prévoir ses propriétés biologiques; ils inspireront enfin le programme d'expériences ultérieures. Au premier rang de celles-ci, devront figurer toutes les recherches fondées sur les procédés microbiologiques.

Un autre champ s'ouvre, ensuite, aux efforts de la Protistologie pathologique : elle doit essayer de préciser les conditions qui facilitent la contamination de l'homme ou des animaux par le protozoaire. Pour élucider ces nouveaux problèmes, elle unit, maintes fois, ses efforts à ceux de l'entomologiste et parvient à déterminer avec lui la nature de l'hôte intermédiaire du parasite.

Pour couronner l'ensemble de ces recherches, le travailleur doit analyser les réactions provoquées par le protiste chez les êtres qu'il parvient à contaminer : la Protistologie pathologique arrive ainsi à mettre en lumière les moyens de défense de l'organisme et enseigne à mieux le protéger dans sa lutte contre les protozoaires.

Par les considérations qui précèdent, on voit combien sont nombreuses les connaissances qu'exige l'étude de la Protistologie pathologique coloniale. Cette science, dont l'importance va sans cesse croissant, doit, croyons-nous, rester avant tout expérimentale : seule, en effet, l'expérimentation peut démontrer la valeur réelle des parasites, en faire connaître les vrais caractères spécifiques et en révéler l'action pathogène.

*
* *

Je résumerai dans les pages qui suivent mes travaux de protistologie pathologique coloniale, mes études de parasitologie, mes recherches biologiques et j'essayerai, dans chacun de ces chapitres, de mettre en évidence les acquisitions qui me sont personnelles.

Mon attention s'est tout d'abord fixée sur l'infection qui cause les plus grands ravages dans l'Afrique Équatoriale. Dans huit publications successives, j'ai insisté sur les signes révélateurs de la maladie du sommeil; je crois avoir fait mieux connaître ses formes anormales, frustes, exanthématiques, paraplégiques, mentales; je me suis, en outre, efforcé d'étudier la valeur et la pathogénie de quelques-unes de ses manifestations (exanthème trypanosomiasique, lésions oculaires, etc.).

Poussant bientôt plus avant mes analyses, j'ai recherché les réactions biologiques que détermine la présence des trypanosomes dans l'organisme humain. Dès 1908, j'ai donné des renseignements précis sur la composition du sang des sujets atteints de la maladie du sommeil et, en 1912, j'eus l'honneur d'entreprendre avec M. Laveran une étude sur les qualités du sérum sanguin des sujets infectés par *Trypanosoma gambiense* ou par *Trypanosoma rhodesiense*. Dans ce travail, nous avons prouvé qu'on ne peut fonder le diagnostic de la trypanosomiase sur la recherche des propriétés acquises par le sérum des malades (propriété trypanolytique, propriété favorisant l'englobement des parasites par les globules blancs) : c'est par la

découverte des trypanosomes dans le sang ou dans les ganglions qu'il convient de déceler l'infection.

Au cours de ces dernières années, un nouveau trypanosome, susceptible de se développer chez l'homme, fut isolé dans la Rhodésia anglaise. Ce protozoaire fut examiné par M. Laveran, qui voulut bien m'associer à ses travaux. Nous eûmes, tout d'abord, à rechercher si le nouveau trypanosome ne devait pas être confondu avec l'agent ordinaire de la maladie du sommeil. Puis, des études plus approfondies furent entreprises. Des expériences, antérieures aux nôtres, avaient prouvé que *Trypanosoma rhodesiense* est sensible à l'action du sérum de l'homme, c'est-à-dire qu'aucun accident morbide ne se produit chez les animaux qui reçoivent du sérum humain en même temps que le virus. Nous avons vérifié ce fait, mais nous avons aussi poussé plus avant l'examen du trypanosome. Nous avons pu, en effet, établir comment le protozoaire, qui n'était pathogène à l'origine que pour les animaux, avait pu s'adapter à l'organisme humain. Le mécanisme de cette adaptation est simple : lorsqu'on inocule à la fois le parasite et un sérum humain peu actif, l'infection est seulement retardée et *Trypanosoma rhodesiense* finit toujours par apparaître dans le sang des animaux; mais les sérums, même les plus puissants, ont, dès lors, perdu toute action sur le protozoaire; une nouvelle race s'est constituée. Nous avons, d'ailleurs, démontré que les propriétés de cette race séro-résistante ne persistent pas indéfiniment et même ne tardent guère à disparaître.

Plusieurs mémoires ont été consacrés par moi à la biologie générale des trypanosomes. J'ai analysé, avec le plus grand soin, le mode d'action des sels biliaires sur ces protistes. Leur rapide destruction par la bile m'a inspiré l'idée de traiter les trypanosomiases expérimentales par des injections de ce liquide; j'ai, enfin, essayé de préparer un vaccin, en partant d'un mélange de bile et de trypanosomes (*Tr. Brucei* var. Werbitzki) : ces tentatives sont restées jusqu'à présent infructueuses.

Le problème de l'hérédité des trypanosomiases a retenu mon attention : je me suis demandé si les trypanosomes peuvent franchir les limites du placenta pour passer, du sang de la mère,

dans le sang du petit : je n'ai vu ce processus se réaliser que lorsque mes expériences ont été faites avec un trypanosome du Brésil (*Schizotrypanum Cruzi*). J'espère avoir, par contre, démontré que le sang des fœtus, portés par une femelle atteinte de trypanosomiase, présente des propriétés spéciales et acquiert, comme le sang de la mère, la faculté d'empêcher le développement des infections trypanosomiasiques.

Mes travaux sur le bouton d'Orient, commencés dès 1906, se poursuivent encore. Ces études m'ont conduit à préciser la distribution géographique des leishmanioses : j'ai montré que *Leishmania tropica* existe à Alep et à Binder-Bouehir et j'ai prouvé que le parasite ne se rencontre pas dans le bassin du Congo; je réussis, en outre, à établir, il y a quatre ans, que le « Pian-Bois », lésion fréquente à la Guyane française, est due à une Leishmania analogue à celle du bouton d'Orient. Enfin, au cours de l'année dernière, M. Laveran révélait avec moi que la « Espundia », affection mutilante de la face observée chez les indigènes du Pérou, est une leishmaniose.

Dès mes premières études sur la Leishmania du bouton d'Orient il m'avait paru utile d'insister sur les caractères morphologiques du parasite, ses formes d'involution, sa longue persistance dans les tissus après la guérison apparente de la maladie, enfin sur sa pénétration dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques : je crois avoir pu ainsi expliquer l'apparition de certaines localisations secondaires de l'infection et avoir fait mieux comprendre le transport des Leishmania par les insectes piqueurs. Plus récemment, une description complète de *Leishmania tropica* var. *americana* a été donnée par M. Laveran et par moi : nous avons tout particulièrement mis en lumière les caractères morphologiques qui nous ont permis d'isoler cette variété.

Grâce à l'emploi de techniques spéciales, il m'a été possible d'étudier la distribution des Leishmania dans les tissus où se développe le bouton d'Orient : ainsi ont pu être décelés plusieurs faits qui avaient passé inaperçus avant mes recherches (fixation des Leishmania à la surface des fibres conjonctives, pénétration des

parasites dans les endothéliums vasculaires, etc.). Après avoir analysé la réaction leucocytaire locale déterminée par *Leishmania tropica*, j'ai montré qu'à l'afflux des globules blancs mononucléaires dans la plaie correspondent d'intéressantes modifications de la composition du sang. C'est grâce à ces connaissances anatomo-pathologiques que j'ai pu entreprendre mon travail sur le « Pian-Bois » de la Guyane, reconnaître la nature de la lésion et la différencier du bouton d'Orient : les réactions locales y prennent, en effet, un aspect caractéristique et les parasites y affectent des dispositions spéciales. Les travaux histologiques qui ont été consacrés par M. Laveran et par moi à la « Espundia » ont achevé de caractériser *Leishmania tropica* var. *americana*.

Les piroplasmes sont des protozoaires qui, pénétrant dans les globules rouges du chien, du bœuf ou du cheval, déterminent des maladies graves que caractérise une abondante hémoglobinurie. L'étude des piroplasmoses m'attira d'autant plus que leur histoire se rapproche de celle du paludisme humain; je n'oubliais pas, d'ailleurs, que les piroplasmes jouent un rôle considérable dans la pathologie animale de l'Afrique.

Mes recherches sont parvenues, en quelque mesure, à expliquer la physiologie pathologique de l'infection. J'ai montré que la maladie s'accompagne d'auto-agglutination des globules rouges; j'ai fait voir que la dissolution des hématies dans le sérum sanguin est précédée d'une modification de leur structure (diminution de la résistance globulaire), qui les expose à abandonner plus facilement leur hémoglobine.

Quelque graves que soient ces modifications du sang, les chiens atteints de piroplasmose peuvent guérir par l'administration de l'arséno-benzol d'Ehrlich : les accidents s'arrêtent même lorsqu'a déjà commencé l'hématurie, phénomène qui entraîne, d'ordinaire, en quelques heures la mort de l'animal. Après avoir démontré ce fait, j'ai étudié le mode d'action du composé arsenical : il agit directement sur le parasite, dont il détermine la dégénérescence ; mais il provoque aussi l'apparition dans le sang de globules blancs (macrophages) qui absorbent les pro-

tozoaires et achèvent de les détruire. On peut donc espérer que le traitement arsenical, possédant une action spécifique sur les piroplasmes, parviendra à guérir les infections du bœuf, du mouton et du cheval aussi bien que celles du chien.

Plusieurs protozoaires, qui avaient passé inaperçus avant nos recherches, ont pu être décelés par M. Laveran et par moi. Ainsi ont été décrits un leucocytozoon de l'aigle pêcheur (*Leucocytozoon Audieri*), une hémogrégarine de la tortue (*Hæmogregarina testudinis*), une hémogrégarine de l'iguane (*Hæmogregarina iguanæ*). Nous avons insisté tout particulièrement sur l'aspect morphologique de ces divers parasites et nous avons mis en lumière leurs caractères les plus importants. Plus récemment, j'ai donné une description complète d'un *Tetramitus Mesnili*, recueilli à la Côte-d'Ivoire et j'ai signalé certains caractères qui semblent éloigner ce parasite des autres Tétramitus qui avaient été antérieurement étudiés.

Dès le début des recherches de Schaudinn et Hoffmann, j'apportai ma contribution à la démonstration de la valeur pathogène de *Spirochæte pallida*, organisme qui détermine la syphilis : j'ai trouvé, en effet, le spirochète dans le sang des sujets atteints de syphilis secondaire, et j'ai prouvé qu'il se rencontre dans le placenta des fœtus frappés par l'hérédo-syphilis.

A côté de la syphilis, dont l'aire de distribution s'étend sur le monde entier, existe une maladie analogue, le pian, dont le domaine est circonscrit aux seules régions tropicales. Cette infection est causée par un spirochète (*Spirochæte pertenuis*), qui venait d'être découvert par Castellani, lorsque j'eus l'occasion d'étudier en France un cas de pian, provenant du Congo : je pus ainsi vérifier les caractères assignés par Castellani au spirochète du pian; je réussis à transmettre la maladie au chimpanzé et aux singes inférieurs et je recherchai la répartition des parasites dans les lésions expérimentales. Pour comparer le spirochète du pian à celui de la syphilis, et pour déterminer les liens qui unissent les deux infections, j'inoculai le pian à

des singes immunisés contre la syphilis : ces expériences m'ont amené à considérer que les spirochètes de la syphilis et ceux du pian ne constituent que deux variétés d'une même espèce.

De nombreux travaux ont été consacrés par moi à l'étude des spirochètes de la fièvre récurrente. J'ai montré que ces parasites peuvent traverser les téguments et les muqueuses, alors même que ces tissus sont intacts : cette propriété m'a permis d'expliquer l'hérédo-contagion des fièvres récurrentes. Les spirochètes de la Tick-fever d'Afrique et du typhus récurrent Russe peuvent passer, en effet, du sang de la femelle pleine, dans le réseau circulatoire du placenta, franchir le plasmode et tomber dans les vaisseaux sanguins du fœtus. La contagion se produit constamment, lorsque l'infection survient au début de la gestation; mais la transmission se fait moins aisément lorsque la femelle a été infectée à une période tardive de la grossesse. J'ai étudié, en outre, la conservation des spirochètes dans le tube digestif de la mouche domestique; j'ai décrit l'auto-agglutination des hématies chez des animaux atteints de spirochétose et j'ai recherché les propriétés du lait des femelles contaminées. Enfin, plus récemment, dans un Rapport présenté au Congrès de Pathologie Comparée, il m'a été possible d'examiner une série de faits concernant l'évolution des spirochétoses expérimentales.

Je ne saurais résumer ici mes études d'Anatomie Pathologique Tropicale. Qu'il me soit, toutefois, permis de signaler mes travaux histologiques sur le bubon climatérique et sur les altérations que détermine la congestion chronique paludéenne du poumon. Je rappellerai, en outre, que j'ai décrit les abcès dysentériques du cerveau et les lésions de la peste pulmonaire.

Les infections parasitaires ont également retenu mon attention. J'ai analysé les désordres que provoquent dans le foie de l'homme certains distomes observés en Égypte et au Japon (*Schistosomum hæmatobium* et *Schistosomum japonicum*). J'ai insisté sur la fréquence, au Congo français, de l'ankylostome, parasite intestinal qui cause des anémies intenses. Il m'a été, enfin, loisible d'ana-

lyser les réactions organiques dues à *Filaria loa*, filaire observée chez la plupart des blancs qui ont habité l'Afrique Équatoriale. Tandis que ses embryons émigrent dans le sang, *Filaria loa* séjourne, le plus souvent, dans le tissu inter-musculaire et dans le tissu sous-péritonéal; plus rarement, le parasite s'arrête dans le tissu cellulaire sous-cutané et y amène l'apparition de gonflements en plaques désignés sous le nom de *Calabar swellings*. Au moment où ces accidents se produisent, le nombre des globules blancs éosinophiles du sang devient toujours plus considérable, tandis qu'on voit diminuer la proportion des leucocytes neutrophiles, éléments qui assurent la destruction des bactéries. Il fallait donc se demander comment se réalise la défense de l'organisme, quand l'équilibre leucocytaire est aussi profondément troublé : le problème a été résolu lorsque j'ai démontré que, chez les sujets atteints par *Filaria loa*, les éosinophiles acquièrent la propriété d'englober les microbes et de les détruire.

Analyser les travaux qui ont précédé mes études coloniales et mes recherches de Protistologie pathologique serait montrer comment s'est faite mon instruction scientifique et comment s'est constituée ma méthode de travail. L'Anatomie pathologique et l'Histologie m'ont enseigné toute l'importance des données morphologiques; la Cytologie m'a fait connaître des techniques, applicables à l'étude des protozoaires aussi bien qu'à celle des cellules; mes études biologiques m'ont appris la nécessité de devenir un expérimentateur attentif.

Chacune de mes recherches expérimentales a été précédée de travaux histologiques. C'est ainsi qu'avant d'aborder mes expériences sur l'hérédité maternelle et sur la défense de l'organisme fœtal, j'ai consacré une série de mémoires à la structure du foie fœtal, du thymus, etc. De cette époque datent mes descriptions du tissu myéloïde du foie ainsi que mes travaux sur l'activité des cellules hépatiques, etc. En possession de ces notions fondamentales, je crois être parvenu à mettre en lumière quelques-uns des faits biologiques qui caractérisent l'hérédité pathologique maternelle.

Dès le début de ma carrière scientifique, j'avais tenté d'instituer des expériences sur l'hérédo-contagion des infections maternelles, mais j'avais interrompu bientôt ces recherches, persuadé qu'il m'était impossible d'étudier le passage des germes morbides de la mère au fœtus sans avoir acquis de nouvelles notions sur la structure et la physiologie du placenta. Je dus donc m'efforcer d'entreprendre l'analyse histologique de cet organe; je décrivis certains points encore mal connus de son mode de formation; j'eus la bonne fortune de déceler sa fonction sécrétoire; je recherchai les ferments placentaires, etc. Dès lors, je me crus mieux préparé pour étudier les dispositions normales ou les altérations pathologiques qui favorisent la migration des agents figurés, du sang de la mère, dans le sang du fœtus; j'espère même être ainsi parvenu à éclairer quelques problèmes touchant l'hérédo-contagion des maladies coloniales : on verra, en effet, dans cette notice le résumé de mes études sur l'hérédité des spirilloses et des trypanosomiases.

*
* *

Les principes qui ont toujours guidé mes travaux sont encore ceux que je continuerais à appliquer, si la direction du nouveau centre de recherches m'était confiée. Dans le Laboratoire annexé à la Fondation, j'essayerais de grouper les travailleurs qui désireraient s'accoutumer aux méthodes de la Protistologie pathologique, avant d'entreprendre des missions dans les colonies et dans les pays tropicaux. Connaissant toute l'importance d'une technique impeccable, possédant des programmes d'étude bien définis, ils iraient poursuivre au loin la tâche qui leur serait confiée; mais ils demeureraient, sans cesse, en relation avec le Laboratoire où ils auraient été instruits.

Dans le nouveau Laboratoire seraient, d'autre part, constamment examinés tous les problèmes qui se rattachent aux désordres organiques déterminés par les protistes. On étudierait les propriétés des protozoaires récemment découverts. On reprendrait l'étude des parasites déjà connus, si l'introduction d'une

nouvelle technique venait à remettre en question les notions qui semblaient définitivement acquises.

Au centre de recherches serait annexé un centre d'enseignement. Le chargé de cours y exposerait les acquisitions de la science, tout en les soumettant à une critique raisonnée. Il ferait connaître, d'autre part, les résultats de ses travaux ainsi que ses conceptions personnelles. Enfin, il ne reculerait pas devant l'étude des problèmes généraux qui se rattachent à la Protistologie pathologique; mais il se souviendrait que la scrupuleuse analyse des faits conduit seule, par une voie sûre, à la conception des lois biologiques.

CHAPITRE PREMIER

LES LEISHMANIA

(*Le Bouton d'Orient. — Les leishmanioses américaines.*)

1. **Contribution à l'étude de la Espundia** [deuxième note] (en collaboration avec M. LAVERAN). *Soc. de Path. Exot.*, 10 juillet 1912, t. V, p. 486.

2. **La coloration des** ***Leishmania*** **dans les coupes.** *Soc. de Biol.*, 16 mars 1912, t. LXXII, p. 436.

3. **Contribution à l'étude de la Espundia du Pérou** (en collaboration avec M. LAVERAN). *Soc. de Path. Exot.*, 13 mars 1912, t. V, p. 176.

4. **Sur un cas de Pian-Bois de la Guyane. Ulcère à Leishmania de la Guyane** (en collaboration avec MM. TOUIN et HECKENROTH). *Soc. de Path. Exot.*, 8 décembre 1909, t. II, p. 587.

5. **Essais de traitement du bouton d'Orient** (en collaboration avec M. J.-A. BUSSIÈRE). *Soc. de Path. Exot.*, 9 juin 1909, t. II, p. 301.

6. **Répartition des** ***Leishmania*** **dans le bouton d'Orient** (en collaboration avec M. J.-A. BUSSIÈRE). *Soc. de Path. Exot.*, 13 janvier 1909, t. II, p. 27.

7. **Examen microbiologique de dix cas de bouton d'Orient [bouton de Bouchir]** (en collaboration avec M. J.-A. BUSSIÈRE). *Soc. de Path. Exot.*, 22 janvier 1908, t. 1, p. 48.

8. **Formule leucocytaire des sujets atteints de bouton d'Orient** (en collaboration avec M. J.-A. BUSSIÈRE). *Revue de Méd. et d'Hyg. trop.*, janvier 1908, p. 7.

9. **Le piroplasme du bouton d'Orient** (en collaboration avec M. Nicolaïdis). *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1907, t. IV, p. 81.

10. **Le bouton d'Orient et son parasite.** *Presse méd.*, 19 juillet 1907.

11. **Diagnostic du bouton d'Orient par la recherche du piroplasme** (en collaboration avec M. Nicolaïdis). *Mémoires Soc. méd. des Hôp.*, 23 novembre 1906.

En Préparation :

Atlas de protistologie, de bactériologie et de parasitologie coloniales. Premier fascicule : *les Leishmanioses*; *Bouton d'Orient et Kala-Azar.* Masson, éditeur.

Les Leishmania sont des protozoaires qui appartiennent à la classe des flagellés. Ces protistes, qui rentrent dans un genre spécial, sont caractérisés par leur forme ovalaire, par l'existence d'un noyau et d'un centrosome et par l'absence de flagelle pendant leur vie parasitaire; leur flagelle reparaît, d'ailleurs, lorsqu'ils se multiplient dans les milieux de culture. Les Leishmania se divisent en plusieurs espèces : *Leishmania tropica*, qui détermine le bouton d'Orient; *Leishmania Donovani*, qui cause le Kala-Azar; *Leishmania infantum*, qui provoque l'apparition du Kala-Azar infantile dans toute l'étendue du bassin de la Méditerranée. L'étude des leishmanioses commença à proprement parler en 1891, au moment de la découverte de Firth, mais elle ne fut abordée avec fruit qu'en 1903, et, loin d'être achevée, elle se poursuit encore aujourd'hui. La classification des parasites, leurs caractères biologiques, la description des infections qu'ils déterminent, ont été le sujet en ces dernières années de nombreux travaux; pour ma part, je me suis surtout attaché à l'étude de *Leishmania tropica*.

Description et valeur pathogène de *Leishmania tropica* (nos 7, 8, 9, 10 et 11).

La découverte de *Leishmania tropica* était encore récente lorsque j'ai publié mon premier travail sur ce parasite. Entrevu par

Cunnigham et par Riehl, mieux distingué par Firth en 1891, l'agent pathogène du bouton d'Orient n'avait été bien décrit et figuré avec soin qu'en 1903, par Wright. Les travaux de cet auteur avaient été vérifiés en 1904 par Martzinowski et Bogroff, ainsi que par Mesnil, Nicolle et Remlinger; mais, en 1907, il n'était pas encore prouvé que toutes les lésions désignées sous le nom de bouton d'Orient (clou de Biskra, bouton du Nil, bouton d'Alep, bouton de Bouchir, etc.) étaient déterminées par une Leishmania. Dans mes premières publications, j'ai précisé la technique qui permet de trouver le flagellé, je l'ai décrit, et



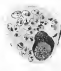


Fig. 1. — Leishmania tropica *dans les macrophages (frottis d'un bouton d'Alep, coloration par la méthode de M. Laveran)*. Grossiss. 1.000/1 (n° 10).

j'ai rattaché à leur origine réelle quelques variétés de boutons d'Orient.

Pour obtenir de bonnes préparations de Leishmania, il suffit de gratter avec une lancette le fond de la plaie suspecte ou de scarifier la zone d'infiltration qui l'entoure. On recueille ainsi, avant que le sang s'écoule, quelques gouttes de sérosité. Ce liquide, étalé en frottis minces, desséché, fixé par l'alcool absolu ou par l'alcool-éther, peut être coloré par la méthode de Laveran, par la méthode de Leishman, ou par le liquide de Giemsa dilué au dixième. Les parasites sont parfois libres, mais ils sont plus souvent inclus dans de gros macrophages, où ils s'entassent parfois au nombre de plus de quatre-vingts. Dans la description que j'ai donnée de *Leishmania tropica*, j'ai insisté tout particulièrement sur les variations de volume du parasite, sur son polymorphisme, sur les réactions tinctoriales du noyau, du

centrosome et du protoplasma. J'ai enfin signalé, au moment où la lésion était sur le point de guérir, l'apparition de parasites en voie de régression. Ces Leishmania, qui ont à peu près conservé leur forme et leurs dimensions, sont flétries; par la méthode de Giemsa, elles se colorent en un bleu verdâtre et l'on ne peut plus voir ni leur vacuole, ni leur noyau. Leur centrosome, au contraire, est longtemps facile à distinguer et affecte une apparence bacilliforme; mais, lorsque la dégénérescence est plus avancée encore, le centrosome présente, d'abord, une coloration métachromatique; puis cesse, enfin, d'être visible.

J'ai, d'autre part, montré qu'au cours de l'évolution de la lésion, l'aspect des parasites ne se modifie pas seul, mais que les réactions leucocytaires locales se transforment peu à peu. La connaissance de ces faits permet de suivre pas à pas les réactions déterminées par *Leishmania tropica* et autorise à annoncer le moment où, l'immunisation s'étant produite, la guérison va survenir. Enfin, j'ai établi que dans la cicatrice d'un bouton d'Orient, éteint depuis plus de six semaines, persistent des Leishmania dégénérées, mais encore facilement reconnaissables.

J'ai recherché les Leishmania dans le sang de la circulation générale : pour faire cette étude, j'ai examiné des lames sèches, préparées avec le sang de sujets atteints de boutons d'Alep ou porteurs de boutons de Bouchir. Quoique mes travaux aient été poursuivis avec la plus grande patience, je n'ai jamais pu déceler aucun parasite sur mes frottis. Par contre, j'en ai toujours trouvé dans le sang recueilli à moins de 4 centimètres de la lésion : la présence des Leishmania y doit être expliquée, soit parce que la zone d'infection s'étend jusqu'à une longue distance du bouton, soit plutôt parce que des Leishmania pénètrent dans la lumière des capillaires, des veinules ou des lymphatiques, situés au voisinage de l'altération cutanée.

Les Leishmania m'ont toujours semblé faciles à reconnaître; il est des cas, pourtant, où des hématoblastes, bien fixés et colorés, soit par le liquide de Giemsa, soit par le bleu de Leishman, pourraient en imposer à un observateur inexpérimenté : j'ai donc précisé les caractères qui permettent d'éviter cette confusion.

Les hématoblastes peuvent présenter des formes rondes, ovalaires ou étirées; on rencontre encore des éléments géants ou désintégrés. Les formes arrondies pourraient, seules, être confondues avec des Leishmania. Leur diamètre varie de 2 μ à 3 μ 5. Leur protoplasma se teinte en un gris violacé et est creusé d'une ou

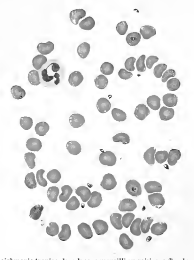


Fig. 2. — Leishmania tropica *dans le sang recueilli au voisinage d'un bouton d'Alep (Coloration par le liquide de Giemsa)*. Grossiss. 700/1 (n° 10).

deux vacuoles. Leur centre est parsemé de grosses granulations qui, colorées en un rouge pourpre, se réunissent souvent en amas, mais ne sont jamais emprisonnées par un contour nucléaire. Les hématoblastes sont parfois isolés, mais plus souvent ils se groupent par cinq ou six; quelquefois encore, ils forment une masse compacte, où se réunissent vingt ou trente éléments. Il n'est pas rare de voir un hématoblaste se rapprocher d'une

hématie qui, à son contact, se rétracte en cupule; l'élément peut même se placer à la surface d'un globule rouge qui devient incolorable à ce niveau. Les Leishmania et les hématoblastes peuvent donc se distinguer sans grande difficulté : dans ce diagnostic différentiel, on tiendra compte, surtout, du polymorphisme des hématoblastes, de l'aspect granuleux et de la coloration pourpre de leurs grains chromatiniens, de la structure diffuse de leur karyosome, des réactions de leur protoplasma (nº 83).

Répartition des Leishmania dans les coupes du bouton d'Orient (nos 2, 5 et 6).

Sur de nombreuses pièces recueillies dans de bonnes conditions à Binder-Bouchir, j'ai pu préciser la répartition topographique des parasites dans les tissus infectés par *Leishmania tropica*. Cette étude avait été ébauchée par Wright, qui, sans décrire ses coupes, en avait fourni de très bonnes photographies. Pour mener à bien mon travail, j'ai dû, tout d'abord, rechercher quelles sont les meilleures méthodes de fixation pour les tissus et quels sont les procédés les plus sûrs pour colorer les coupes.

J'ai recommandé de fixer les pièces par l'alcool à 70 degrés, puis, après trois heures, de les immerger dans l'alcool à 80 degrés. J'ai montré également qu'on peut avoir de très bons résultats par l'emploi du sublimé acétique ou du formol dilué à 2 p. 100 dans l'eau distillée. Les inclusions doivent être faites dans la paraffine et les coupes doivent être très minces. Parmi les colorants de choix, il faut citer la thionine phéniquée, que l'on différencie, après une action prolongée, à l'aide de l'essence de girofle; le kernschwarz, que l'on combine à la thionine phéniquée; le carmin aluné, que l'on associe à la thionine phéniquée. Ces trois méthodes permettent toujours de retrouver les Leishmania dans les coupes histologiques et de mettre en lumière tous les détails de la structure des parasites : on peut ainsi reconnaître la nature d'une lésion, même lorsqu'on ne

possède, pour en établir la diagnose, qu'un petit fragment du tissu altéré.

Le plupart des Leishmania sont contenues dans de gros ma-

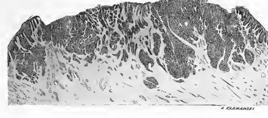


Fig. 3. — *Bouton de Bouchir*. Grossiss. 10/1.
La coupe montre la topographie du granulome dans le derme.

crophages; elles s'y entassent en quantité considérable et y présentent tous les aspects que l'on observe, d'ordinaire, sur les frottis du bouton d'Orient. Ces cellules possèdent une topographie spéciale : moins fréquentes au centre de la lésion, rares

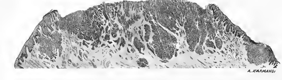


Fig. 4. — *Bouton de Bouchir*. Grossiss. 7/1.
A droite de la coupe, on voit la formation d'un petit foyer secondaire.

à sa superficie, elles sont très abondantes à sa périphérie et dans sa profondeur; elles pénètrent jusqu'au tissu sous-dermique et je les ai retrouvées à plus de 6 millimètres de la surface d'un petit bouton d'Orient, dont l'ulcération ne mesurait qu'un diamètre

de 8 millimètres. A la périphérie du granulome, les éléments chargés de Leishmania se groupent en amas confluents et forment la zone d'accroissement du bouton d'Orient.

Les cellules conjonctives renferment très fréquemment des Leishmania : elles subissent, alors, une notable tuméfaction et forment des figures étoilées, dont les prolongements vont s'unir les uns aux autres. Les Leishmania s'y montrent moins nombreuses que dans les macrophages, mais il n'est pas rare d'observer de 8 à 12 parasites dans un même élément; souvent inclus en plein protoplasma, les protozoaires se montrent aussi dans l'épaisseur des longues expansions anastomotiques de la cellule conjonctive.

Jamais je n'ai vu de Leishmania dans les plasmazellen; les parasites m'ont semblé rares et difficiles à distinguer dans les petits leucocytes mononucléaires; c'est après de longues et laborieuses recherches que j'ai trouvé des Leishmania dans des leucocytes polynucléaires, qui flottaient dans la lumière d'un capillaire sanguin.

L'endothélium des capillaires sanguins peut englober des Leishmania, mais tous les vaisseaux sont loin d'être également envahis : certains d'entre eux semblent dépourvus de tout parasite; d'autres en contiennent peu; enfin, on voit parfois des capillaires dont toutes les cellules endothéliales renferment des protozoaires. Dans la lumière des veinules, nous n'avons jamais vu de Leishmania libres, mais nous en avons observé dans la cavité des lymphatiques.

L'épiderme qui recouvre la zone périphérique de la lésion ne montre pas de Leishmania ou, du moins, si ces parasites parviennent à s'introduire dans les cellules de la couche génératrice, ils ne s'y multiplient pas, et ne tardent pas à en disparaître. Les cellules des glandes sudoripares ne laissent jamais voir de Leishmania, mais on en observe parfois dans le protoplasma des cellules des glandes sébacées.

Trouve-t-on dans les tissus des Leishmania isolées? Dans la zone périphérique de la lésion, aucune Leishmania n'apparaît en dehors des macrophages. Pourtant, quelquefois, j'ai décelé

des formes libres, analogues à celles qui ont été décrites dans les frottis des organes infectés par *Leishmania Donovani* : une sorte de mince membrane semblait enkyster cinq ou six Leishmania; s'agissait-il d'un parasite en voie de multiplication, ou apercevait on la coupe tangentielle d'une cellule altérée? C'est ce qu'il était impossible de dire. Dans le tissu conjonctif œdématié,

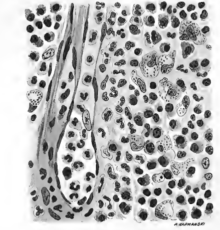


Fig. 5. — *Bouton de Bouchir* (*Coloration par l'hématéine-éosine*). Grossiss. 750/1.

A gauche de la figure, on voit un vaisseau lymphatique contenant des leucocytes polynucléaires et trois leucocytes mononucléaires. A droite de la figure, on distingue de gros macrophages bourrés de Leishmania ; ces parasites sont peu visibles malgré la coloration par l'hématéine.

on voit quelques Leishmania s'échapper du protoplasma des cellules conjonctives, prendre une apparence ovoïde et tomber dans les lacunes que circonscrivent les anastomoses cellulaires. Dans les vaisseaux sanguins, je n'ai jamais observé de Leishmania libres, mais j'en ai rencontré dans les vaisseaux lym-

phatiques. La superficie de la lésion est toujours pauvre en parasites; je n'ai jamais pu en colorer dans la croûte qui recouvre l'ulcération. Au niveau même de la surface de la plaie, quelques macrophages contiennent encore des parasites, mais on n'y peut trouver aucune Leishmania libre; pourtant, lorsque la superficie du bouton d'Orient n'est pas nécrosée, mais quand

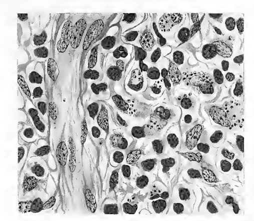


Fig. 6. — *Bouton de Bouchir (Coloration par la thionine phéniquée).* Grossiss. 1000/1.

A gauche de la figure, on voit une Leishmania isolée dans le tissu conjonctif; à la partie moyenne du vaisseau qui traverse de bas en haut la préparation, on reconnait une Leishmania incluse dans les cellules endothéliales; de nombreux macrophages contiennent des Leishmania qui se reconnaissent facilement grâce à l'emploi de la thionine phéniquée.

elle est le siège d'un processus hémorragique, on voit toujours quelques protozoaires flotter parmi les globules rouges.

En résumé, l'étude de la répartition des Leishmania dans les tissus a contribué à préciser la valeur pathogène du parasite; elle a fourni, en outre, une solution à quelques questions encore

obscures : elle a permis de comprendre comment se fait l'extension des lésions, comment des Leishmania pénètrent dans le courant circulatoire et, enfin, comment des lésions secondaires peuvent succéder, plus ou moins tardivement, à l'apparition du bouton primitif.

La répartition des Leishmania dans les tissus profonds expli-

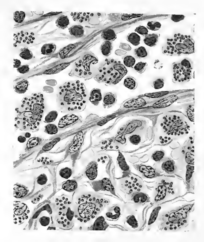


Fig. 7. — *Kala-Azar indien : coupe de la rate (Coloration par le carmin aluné et la thionine phéniquée)*. Grossiss. 1000/1.

A la partie supérieure de la figure, on voit un vaisseau dont la lumière contient des macrophages bourrés de Leishmania (*Leishmania Donovani*). Dans toute l'étendue de la préparation, les Leishmania, incluses ou libres, sont très nombreuses.

que encore toute la difficulté du traitement de ces altérations si rebelles. On conçoit sans peine que la guérison d'une pareille lésion ne peut être obtenue que par l'emploi de substances caustiques ou de produits antiparasitaires qui pénètrent jusque

dans la région sous-dermique. On admet même sans peine que, dans quelques cas, l'extirpation soit seule apte à donner quelques succès. Ces conclusions s'appuient sur un grand nombre d'expériences poursuivies en 1908, sous ma direction, par mon collaborateur M. Bussière, à Binder-Bouchir, en Perse.

Réactions leucocytaires des sujets atteints de bouton d'Orient
(n°s 8 et 11).

Les frottis du pus d'un bouton d'Orient, de même que les coupes histologiques de la lésion, démontrent que les Leishmania sont englobées par les gros globules blancs mononucléaires : ces macrophages peuvent parfois détruire les parasites, mais, plus souvent, ils les laissent se multiplier dans leur protoplasma. Lorsque l'élément est bourré de Leishmania, il éclate, en mettant celles-ci en liberté. Les leucocytes polynucléaires, au contraire, soit qu'on les observe dans les tissus, soit qu'on les examine dans la sérosité pathologique, ne sont que par exception envahis par les Leishmania. Cette réaction locale si précise, s'accompagne d'une réaction leucocytaire générale d'une grande intensité. Je l'ai étudiée au voisinage même du bouton d'Orient, où j'ai vu la mononucléose atteindre, dans quatre cas, une proportion de 56 p. 100, 77 p. 100, 81 p. 100, 83 p. 100; les éléments les plus nombreux étaient les leucocytes mononucléaires grands et moyens; par contre, les polynucléaires restaient rares (16 à 32 p. 100). L'examen du sang de la circulation générale m'a fourni des données, sinon identiques, du moins analogues : la quantité des leucocytes mononucléaires s'y est montrée constamment augmentée.

Ce fait fournit un exemple remarquable de la corrélation qui unit constamment les réactions locales aux réactions générales : à une lésion parasitaire, en apparence strictement limitée en un point des tissus périphériques, correspond une modification profonde de l'équilibre leucocytaire général. Chez onze sujets infectés, en effet, le rapport entre les leucocytes mononu-

cléaires et les leucocytes polynucléaires a été trouvé, sept fois franchement supérieur, une fois légèrement supérieur, et trois fois sensiblement égal à la normale. La réaction ne porte jamais exclusivement ni sur les lymphocytes, ni sur les grands mononucléaires, mais atteint toujours ces deux éléments. Quels que soient le nombre des lésions et leur apparence, la proportion des

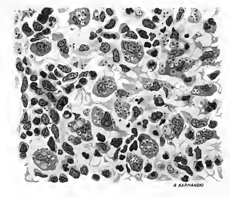


Fig. 8. — *Kala-Azar infantile : coupe de la rate (Coloration par le kernschwarz et le bleu polychrome).* Grossiss. 750/1.

polynucléaires n'augmente jamais. La mononucléose, qui caractérise l'évolution de la leishmaniose cutanée, est, d'ailleurs, en relation directe avec la nature même du parasite. En effet, dans d'autres infections dues aux Leishmania, dans le Kala-Azar infantile par exemple, on voit aussi se multiplier les mononucléaires du sang; enfin si l'on ponctionne le foie des sujets atteints de Kala-Azar indien, on obtient une substance pulpeuse, où le nombre des mononucléaires, grands et moyens, atteint 85 p. 100, alors que celui des polynucléaires n'y est que de 4 p. 100.

Identification de diverses lésions dues à *Leishmania tropica*
(n°s 1, 3, 4, 7, 10 et 11).

Depuis le moment où la valeur pathogène de *Leishmania tropica* a été démontrée, on s'est efforcé de savoir si toutes les lésions connues sous le nom de bouton d'Orient doivent être

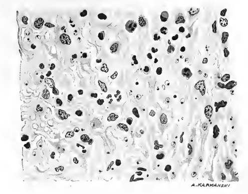


Fig. 9. — *Kala-Azar indien : coupe de la rate (Coloration par le kernschwarz et la thionine phéniquée)*. Grossiss. 750/1.

On voit de nombreuses Leishmania fixées à la surface des fibres conjonctives, au niveau d'un placard fibreux de la rate.

attribuées à l'action du même parasite. J'ai participé à ces recherches, en poursuivant une enquête dans plusieurs régions où le bouton d'Orient est considéré comme endémique : j'ai ainsi contribué à établir la nosogéographie de la leishmaniose cutanée. J'ai retrouvé *Leishmania tropica* dans le bouton d'Alep, aussi bien que dans le bouton de Binder-Bouchir : j'ai, en particulier, étudié cette dernière lésion, grâce à de nombreux docu-

ments, à des coupes et à des frottis qui m'ont été envoyés de Perse. Le résumé de mes travaux a été publié par M. Mohamed Hossein Khan; dans la thèse de cet auteur, sont d'ailleurs également groupés tous les arguments qui démontrent l'importance du rôle des chiens, animaux chez lesquels se conserve peut-être le virus.

La connaissance du parasite spécifique du bouton d'Orient

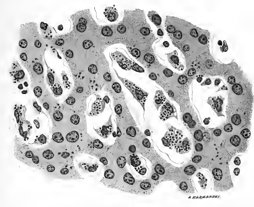


Fig. 10. — *Kala-Azar indien : coupe du foie (Coloration par la thionine phéniquée).* Grossiss. 750/1.

On reconnaît de nombreuses Leishmania, englobées dans les cellules endothéliales ou enclavées dans les cellules hépatiques.

devait, d'autre part, me permettre d'en distinguer définitivement certaines lésions qui ne doivent pas être confondues avec la leishmaniose cutanée. Pour faire cette étude, je me suis servi de frottis et de pièces anatomiques qui m'ont été envoyés de diverses régions tropicales. J'ai ainsi pu établir que l'affection, désignée sous le nom de craw-craw dans toute l'étendue du bassin du Congo, ne présente aucun rapport avec les leish-

manioses. Mes conclusions ont été aussi nettes pour le bouton de Bahia : j'ai pu démontrer que cette altération est due à un spirochète, *Spirochæte pertenuis*, et représente une forme atténuée du pian.

Études sur les Leishmanioses américaines.

Dès 1907, j'avais signalé l'existence des leishmanioses dans l'Amérique du Sud : mes recherches avaient porté sur une pièce anatomique qui, recueillie à la Guyane française, correspondait à la lésion désignée sous le nom de « Pian-Bois ». J'ai pu, tout récemment, reprendre entièrement l'étude des leishmanioses américaines avec M. Laveran, et nous avons réussi à préciser les caractères d'une variété nouvelle de Leishmania que nous avons désignée sous le nom de *Leishmania tropica* var. *americana*.

Étude du « Pian-Bois », nature de cette lésion (nº 4).

La nature de l'altération cutanée, désignée à la Guyane française sous le nom de « Pian-Bois », était encore inconnue, lorsque j'eus l'occasion d'examiner avec M. Heckenroth une pièce opératoire qui nous avait été confiée. L'emploi des méthodes spéciales, que j'ai déjà décrites dans cet exposé, me permit sans peine d'y déceler des Leishmania.

Les parasites étaient peu abondants. Ils se présentaient sous l'aspect d'éléments arrondis ou ovalaires, dont les contours étaient délimités par une fine ligne bien nette. Le diamètre du parasite mesurait 2 μ. A l'un de ses pôles était situé un noyau, qui occupait à peu près un tiers de l'élément : arrondi, il prenait moins fortement les colorants que le centrosome ; celui-ci, très homogène, avait la forme d'un point, ou, plus fréquemment,

d'un bâtonnet trapu qui venait souvent entrer en contact avec le noyau. Le protoplasma du protozoaire restait incolore ou se teintait très faiblement. Tous ces caractères étaient ceux d'une Leishmania.

On rencontrait, par exception, des Leishmania dans le proto-



Fig. 11. — *Kala-Azar indien : coupe du foie (Coloration par le carmin alune et la thionine phéniquée).* Grossiss. 750/1.

La partie centrale de la figure est traversée par un placard fibreux : de nombreuses Leishmania y sont visibles.

plasma des leucocytes mononucléaires, où elles étaient isolées au milieu d'une étroite vacuole. Il était fréquent, au contraire, d'observer des cellules conjonctives dont le protoplasma renfermait de 8 à 12 parasites, contenus dans une ou plusieurs larges lacunes. Les parasites se voyaient rarement à la surface des endothéliums vasculaires. Enfin, des Leishmania se dispo-

saient, en dehors des cellules, soit à la surface des fibres conjonctives, soit dans la sérosité qui les séparait. Sur certains points, on pouvait reconnaître de petits amas de parasites qu'entourait une mince paroi linéaire.

La répartition des parasites dans les tissus malades était facile à préciser. Au niveau de l'ulcération, on les trouvait jusque dans les couches les plus superficielles de la plaie : ils y apparaissaient soit libres, soit inclus dans les cellules. Mais c'est au centre de la lésion que les Leishmania étaient le plus nombreuses : elles y figuraient dans les cellules conjonctives, dans les leucocytes, dans des cellules géantes, ou y restaient libres au milieu d'une sérosité œdémateuse. Toutefois, même en ces points,

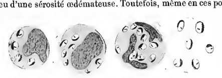


Fig. 12. — *Leishmania tropica* var. *americana* (n° 3).

1, 2, 3, leucocytes contenant des Leishmania; 4, Leishmania libres.

la quantité des parasites n'était pas très grande : la plupart des cellules en étaient dépourvues et celles qui en renfermaient n'en contenaient qu'un petit nombre. La périphérie du granulome était très pauvre en Leishmania. La rareté des parasites et leur distribution spéciale différenciaient déjà la lésion d'un bouton d'Orient ordinaire. L'étude histologique du « Pian-Bois » devait encore révéler que cette altération possède une structure toute spéciale.

Le stroma conjonctif de la lésion était très abondant. Si, dans les régions où l'infiltration leucocytaire atteignait son maximum, la trame du granulome n'était représentée que par de fines fibrilles et des cellules conjonctives tuméfiées et anastomosées, en d'autres régions, ce tissu formait des sortes de tourbillons où ne s'intercalait aucun globule blanc. Dans le derme, ainsi

modifié, se répartissait, en général, une abondante infiltration leucocytaire formée de lymphocytes, de plasmazellen et de mastzellen; ces divers éléments, étaient, d'ailleurs, souvent atteints de nécrose vitreuse. Enfin, dans toute l'étendue de la zone infiltrée, existaient d'abondantes cellules géantes : arrondies ou anguleuses, elles étaient pourvues d'un centre hyalin, entouré d'une couronne de petits noyaux. Le réseau vasculaire de la lésion était serré : il était formé de volumineux capillaires, dont les endothéliums étaient tuméfiés. Les vaisseaux lymphatiques étaient dilatés et remplis d'une sérosité abondante, où flottaient des globules blancs. Les artérioles et les veinules étaient atteintes d'endovascularite végétante et leur paroi avait, parfois, subi la dégénérescence hyaline.

L'histologie des lésions du « Pian-Bois », aussi bien que le mode de répartition des parasites, me permettaient donc de supposer que l'infection était due à une Leishmania appartenant à une variété spéciale; mais, en l'absence de frottis, de cultures, d'observations cliniques complètes, il m'était impossible de pousser plus avant mes études.

Étude de la « Espundia »
(n[os] 1 et 3).

Deux ans après que j'eus ainsi prouvé l'existence des leishmanioses dans l'Amérique du Sud, Splendore et Carini démontraient, à leur tour, la présence de la leishmaniose cutanée au Brésil. Enfin, en mars 1912, nous étudiions, avec M. Laveran, l'affection connue au Pérou sous le nom de « Espundia » et nous pouvions établir que cette lésion est due à un parasite qui appartient à une variété nouvelle.

La « Espundia », qui a été décrite par Escomel, est une maladie de la zone centrale du Pérou, où elle se rencontre en particulier sur les bords de la rivière Madre de Dios et dans les régions de Carrabaya et de Sandia. L'infection débute par un ulcère à fond granuleux, qui siège sur les parties habituellement découvertes du corps. Après un délai qui peut atteindre une

durée de plusieurs années, apparaissent de nouvelles manifestations morbides sur la muqueuse naso-bucco-pharyngée. La maladie peut durer quinze à trente ans et entraîne parfois la mort; elle possède des analogies incontestables avec l'affection qui, décrite par Bréda sous le nom de « buba bresiliana », a été reconnue pour une leishmaniose par Splendore et Carini.

Nous avons pu, M. Laveran et moi, étudier les frottis pré-



Fig. 13. — « *Espundia* » *du Pérou : coupe du voile du palais (Coloration par la thionine phéniquée)*. Grossiss. 26/1.

On ne voit, à ce faible grossissement, que l'infiltration leucocytaire de la sous-muqueuse et l'ulcération de la muqueuse.

parés à l'aide de la sérosité qui s'écoulait d'une lésion espundique : nous y avons trouvé un assez grand nombre de Leishmania qui présentaient quelques caractères spéciaux. Ces Leishmania, qui sont libres ou incluses dans des globules blancs (leucocytes mononucléaires ou polynucléaires, gros macrophages), ont une forme ovalaire ou sphérique; elles mesurent 2 μ 5 de long sur 2 μ à 4 μ de large. A l'intérieur de ces éléments, on distingue, comme chez *Leishmania Donovani* et

Leishmania tropica, un noyau et un centrosome; mais le noyau, au lieu d'être arrondi comme dans ces derniers parasites, est aplati, semi-lunaire, et collé à la paroi : il mesure 1 μ 5 à 2 μ de long sur 0 μ 5 de large. Cette disposition du noyau nous a

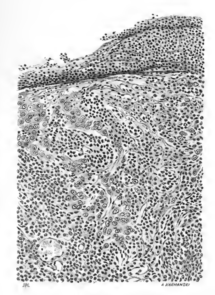


FIG. 14. — « *Espundia* » *du Pérou : coupe du voile du palais (Coloration par la thionine phéniquée)*. Grossiss. 200/1.

On reconnait à la partie supérieure de la préparation la fausse membrane fibrino-leucocytaire qui recouvre les tissus infiltrés et ulcérés.

paru constante sur nos premiers frottis, alors que nous avons cherché vainement à la retrouver sur les préparations de *Leishmania Donovani* et de *Leishmania tropica* que nous possédons.

Le centrosome des parasites est bacilliforme. Enfin, le contour des éléments est plus facile à voir que celui de *Leishmania tropica.*

Bientôt après, nous pouvions étudier la sérosité prélevée sur d'autres lésions espundiques. Les préparations avaient été faites à l'aide des sécrétions recueillies au niveau d'altérations de l'oreille, du nez et de la gorge. Sur toutes nos lames, nous retrou-

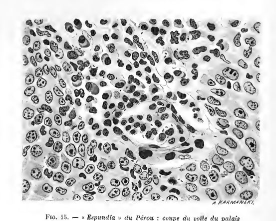


Fig. 15. — « *Espundia* » *du Pérou : coupe du voûte du palais* (*Coloration par le kernschwarz et la thionine phéniquée*) Grossiss. 600/1.

A la partie inférieure de la préparation on reconnaît quelques Leishmania qui se sont infiltrées avec des leucocytes dans la couche épithéliale ; au centre de la figure, on voit d'autres parasites disséminés dans la sous-muqueuse.

vions un nombre assez considérable de Leishmania : 25 p. 100 d'entre elles possédaient un noyau arrondi comme un *Leishmania tropica*, 63 p. 100 montraient un noyau cupuliforme.

L'examen de ce nouveau cas nous permettait, à M. Laveran et à moi, d'énoncer une opinion plus précise sur la « Espundia ». Cette maladie nous paraissait devoir définitivement être iden-

tifiée avec l'infection connue au Brésil sous le nom de « buba bresiliana » et qui, d'après les recherches du Splendore et de Carini, a pour agent pathogène une Leishmania.

Sans doute, l'étude de la Leishmania américaine est trop récente pour qu'on puisse se prononcer définitivement sur la valeur des caractères morphologiques que nous avons signalés; mais on ne peut oublier qu'il existe des différences incontestables

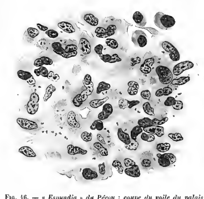


Fig. 16. — « *Espundia* » *du Pérou : coupe du voile du palais (Coloration par le carmin aluné et la thionine phéniquée).* Grossiss. 100/1.

On voit des Leishmania incluses dans les macrophages qui infiltrent la sous-muqueuse.

entre l'évolution de la Leishmaniose américaine (« buba » ou « Espundia ») et celle du bouton d'Orient; alors même, disions-nous, qu'on observerait une identité morphologique absolue, comme le pense Wenyon, entre la Leishmania américaine et la Leishmania ordinaire du bouton d'Orient, il y aurait lieu de distinguer l'un de l'autre ces deux parasites : on différencie ainsi *Leishmania Donovani* de *Leishmania tropica*, bien que ces deux protozoaires présentent la plus grande ressemblance morpho-

logique. La Leishmania de la « buba » et de la « Espundia », ajoutions-nous, en terminant une de nos notes, nous paraît constituer sinon une espèce nouvelle, du moins une variété de *Leishmania tropica*, que nous proposons de désigner sous le nom de *Leishmania tropica* var. *americana*.

Nous n'avons pu, jusqu'à présent, étudier que les altérations produites par le parasite au niveau de la gorge. L'examen histologique d'une muqueuse du voile du palais nous a semblé révéler des analogies frappantes et incontestables entre les lésions de la « Espundia » et celles du « Pian-Bois ».

Dans les deux infections, les Leishmania contenues dans les lésions sont peu abondantes. Les coupes histologiques de la « Espundia » ne montrent, en effet, qu'un petit nombre de Leishmania; on les trouve presque exclusivement dans les parties superficielles et moyennes du chorion épaissi, ainsi que sur les bords de l'ulcération. Les cellules parasitées, peu nombreuses, sont distribuées irrégulièrement. La plupart de ces éléments sont des mononucléaires de taille moyenne. Ils ne contiennent souvent qu'une ou deux Leishmania; exceptionnellement, ils en renferment plus de six. Sur quelques points, les parasites paraissent logés dans le protoplasma des cellules conjonctives tuméfiées. Les leucocytes polynucléaires sont rarement infectés; néanmoins, nous en avons vu quelques-uns qui, envahis par les parasites, flottaient dans les lumières des lymphatiques ou s'insinuaient dans l'intervalle des cellules de la couche profonde de l'épithélium.

La lésion espundique, elle-même, est constituée essentiellement par une infiltration leucocytaire diffuse du chorion de la muqueuse, dont les capillaires sanguins et lymphatiques sont distendus. Nous avons noté la disparition partielle de la couche épithéliale de la muqueuse du voile du palais, à laquelle s'était substituée une fausse membrane fibrino-leucocytaire.

Les leucocytes, qui se répartissent dans toute l'épaisseur des tissus, sont des mononucléaires de taille moyenne, auxquels se mêlent toujours en assez grand nombre des plasmazellen. En aucun point, on ne rencontre ces volumineux macrophages

bourrés de parasites, qui caractérisent si bien les lésions déterminées par *Leishmania tropica*.

De l'ensemble de ces études semblent se dégager d'intéressantes conclusions. Il est impossible d'admettre que *Leishmania tropica* et *Leishmania tropica* var. *americana* ne dérivent pas d'une même souche. La Leishmania du bouton d'Orient, transportée dans d'autres régions, acclimatée à une race différente et peut-être transmise par un hôte intermédiaire d'une autre espèce, a sans doute acquis de nouveaux caractères morphologiques, mais elle a surtout pris le pouvoir de provoquer des réactions biologiques d'un aspect tout spécial. Si on veut essayer de pénétrer plus avant dans le mécanisme de cette différenciation, une première constatation doit être faite tout d'abord : alors que le bouton d'Orient guérit d'ordinaire en dix ou douze mois, la Leishmaniose américaine n'amène pas ou ne détermine que très lentement l'immunisation des sujets qu'elle atteint; la longue durée de la « Espundia » et sa grande gravité doivent, sans doute, être attribuées à ce fait. La Leishmania du bouton d'Orient, sauf dans les premiers temps de l'infection, ne semble pas être apte à engendrer des lésions secondaires multiples; après plusieurs années même, la Leishmania américaine reste encore assez active, au contraire, pour lancer de nouvelles colonies parasitaires vers les muqueuses. Enfin, localement, *Leishmania tropica* provoque un afflux de macrophages qui englobent et sans doute finissent par détruire les parasites, tandis que *Leishmania tropica* var. *americana* n'attire que de petits leucocytes mononucléaires où les parasites, peu abondants, conservent, peut-être, toute leur vitalité et toute leur virulence.

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR PIROPLASMA CANIS

12. **Résistance globulaire et piroplasmose canine** (en collaboration avec M. Parvu). *Soc. de Path. Exot.*, 11 octobre 1911, t. IV, p. 521.

13. **Auto-agglutination des hématies dans la piroplasmose canine.** *Soc. de Path. Exot.*, 14 juin 1911, t. IV, p. 371.

14. **Traitement de la piroplasmose canine par l'arséno-benzol** (en collaboration avec M. Levaditi). *Soc. de Path. Exot.*, 18 mai 1911, t. V, p. 291.

15. **La réaction des Lipoïdes dans la piroplasmose canine** (en collaboration avec M. Levaditi). *Soc. de Biol.*, 23 janvier 1909, t. LXVI, p. 157.

Les piroplasmes sont des sporozoaires, qui appartiennent à l'ordre des hémosporidies : ces petits protozoaires sont arrondis, piriformes, ou plus rarement bacilliformes; ils se localisent dans les globules rouges, qu'ils parviennent à détruire. On observe ces parasites chez le bœuf, le mouton, le cheval, l'âne et le chien. Chez tous ces animaux, les piroplasmes, quelle qu'en soit l'espèce, déterminent presque toujours la mise en liberté de l'hémoglobine des hématies, et l'apparition de celle-ci dans les urines. L'étude des piroplasmes est importante en elle-même, parce que ces parasites provoquent de graves épi-

zooties qui font obstacle à l'introduction des animaux domestiques et du bétail dans certaines régions tropicales. Les piroplasmoses sont peut-être plus intéressantes encore, parce que les accidents terminaux qui les caractérisent rappellent de très près ceux que l'on constate dans certaines formes du paludisme.

Mes expériences ont été consacrées à la piroplasmose du chien. *Piroplasma canis* se retrouve aussi bien dans les climats tempérés que dans les pays exotiques. Ce parasite, autrefois assez fréquent en France, y est devenu rare, surtout en ces dernières années; mais on le découvre encore aisément en Italie, en Grèce, en Indo-Chine, dans l'Afrique Occidentale. Mes études ont, tout d'abord, porté sur le virus africain, qui avait été isolé par Lounsbury; mais, plus récemment, j'ai entrepris des recherches avec M. Laveran, sur le virus indigène, que l'on observe en France.

Le sang des jeunes chiens, contaminés par *Piroplasma canis*, contient, au moment de la mort de l'animal, un nombre si considérable de parasites que presque tous les globules rouges sont infectés. Ce sang défibriné peut être conservé à la glacière, à la température de 4 degrés, pendant une quinzaine de jours : les parasites restent vivants dans le milieu ainsi refroidi, mais ils perdent une partie de leur virulence; la maladie, que leur inoculation provoque, évolue avec une grande régularité en une quinzaine de jours, et se prête facilement à l'observation. Une quantité de 5 centimètres cubes de sang, injectée dans le péritoine d'un chien encore jeune, ne détermine l'infection qu'au bout de quatre à cinq jours. Les protozoaires, rares au sixième et au septième jour, n'envahissent encore, à ce moment, qu'un globule rouge sur vingt ou trente. La maladie s'accentue jusqu'au neuvième jour : un globule rouge sur cinq est alors infecté. Dès le dixième jour, la plupart des hématies sont atteintes; l'état de l'animal est grave; l'hémoglobine passe dans les urines, et le chien succombe en dix ou douze heures. Un virus aussi fixe convient admirablement aux recherches biologiques. Aussi, avons-nous pu poursuivre une série d'études sur le mécanisme des hématuries, sur les réactions du sang, et sur la chimiothérapie des infections dues à *Piroplasma canis*.

Auto agglutination des hématies dans la piroplasmose canine
(n° 13).

L'auto-agglutination des hématies est un phénomène caractérisé par des modifications du groupement des globules rouges, observés dans le sang frais, entre lame et lamelle. Les hématies, en effet, au lieu de se disposer en « piles de monnaie », se rassemblent en amas compacts et la lame, examinée à l'œil nu, montre un aspect irrégulier, en relation avec l'inégale réparti-

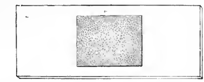


Fig. 17. — *Auto-agglutination des hématies (Sang d'un rat infecté par* Spirochæte Obermeieri).

L'examen, à l'œil nu, de la préparation montre le groupement des globules rouges en amas compacts.

tion des éléments. Ce phénomène avait été vu pour la première fois chez les animaux infectés par le trypanosome du Nagana ; il fut bientôt étudié et mis en valeur, chez les sujets et les animaux atteints d'autres trypanosomiases, par Christy, Dutton et Todd, ainsi que par M. Laveran. A mon tour, j'ai montré quelle intensité l'auto-agglutination des hématies prend dans les infections dues aux spirochètes (n° 46). Plus récemment, au cours de ses travaux sur l'ictère hémolytique de l'homme et sur les hémoglobinuries paroxystiques, Landsteiner avait admis que l'auto-agglutination des globules rouges est en relation avec les phénomènes d'hémolyse. Il était donc particulièrement intéressant de rechercher si la piroplasmose canine, qui se traduit par une destruction considérable de globules rouges, peut s'accompagner d'auto-agglutination des hématies.

Dans quarante et une expériences faites sur la piroplasmose canine, j'ai constamment étudié, d'une manière méthodique, la réaction de l'auto-agglutination. Quoique le phénomène m'ait paru, dans ces cas, beaucoup moins net que dans les spirochétoses, il m'a néanmoins semblé d'une précision indiscutable.

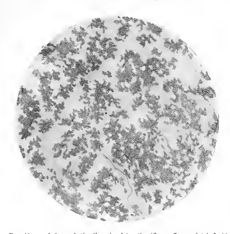


Fig. 18. — *Auto-agglutination des hématies (Sang d'un sujet infecté par* Trypanosoma gambiense). Grossiss. 100/1.

L'examen du sang à l'état frais permet de constater que les globules rouges s'agglutinent en paquets irréguliers; à la partie inférieure de la figure, on reconnaît une microfilaire.

Aussi, pour en suivre l'évolution, me suis-je imposé d'examiner, jour par jour, le sang de mes animaux.

La technique que j'ai suivie a été des plus simples : une goutte de sang du chien était recueillie directement entre lame et lamelle ; on laissait la préparation exposée, pendant quelques minutes, à la température du laboratoire ; on en pratiquait alors l'examen à l'œil nu ; puis, au besoin, on s'assurait à l'aide du

microscope que les globules rouges étaient bien groupés en amas compacts. Parmi mes expériences, il en est une qui se rapporte à une infection suraiguë; une deuxième a trait à une infection subaiguë; mais toutes les autres ont porté sur des piroplasmoses canines à marche aiguë, dans lesquelles la maladie dura environ six à sept jours, et se termina par une hématurie. De l'ensemble de mes recherches, j'ai pu tirer quelques conclusions précises.

L'auto-agglutination débute souvent avant que les piroplasmes apparaissent dans le sang. Sur dix expériences, j'en ai trouvé six, en effet, où la réaction se montra avant que l'infection fût manifeste : dans ces cas, l'auto-agglutination précéda l'infection de vingt-quatre heures ou même de quarante-huit heures. L'auto-agglutination n'est, tout d'abord, que d'une intensité moyenne ou faible, à moins toutefois que la piroplasmose ne soit aiguë. Ultérieurement, la réaction suit une marche parallèle à celle de l'infection; elle ne devient forte que lorsque les piroplasmes sont nombreux, le jour même de la mort de l'animal ou vingt-quatre heures avant que l'hématurie se produise. D'une façon générale, l'auto-agglutination dans les piroplasmoses ne présente jamais une intensité égale à celle que l'on a notée dans les infections à trypanosomes ou à spirochètes : on peut donc supposer qu'elle n'est pas en rapport direct avec les phénomènes d'hémolyse.

Chez les animaux atteints de trypanosomiase ou de spirochétose, les traitements efficaces font disparaître à la fois les parasites et la réaction globulaire; c'est aussi ce que j'ai observé en employant l'arséno-benzol au cours des infections à piroplasmes. Chez un chien inoculé depuis quatre jours, l'auto-agglutination se montra vingt-quatre heures avant que des piroplasmes fussent apparus dans le sang et le phénomène acquit d'emblée une intensité remarquable. Un jour plus tard, l'auto-agglutination était plus forte encore et les parasites se montraient en assez grande quantité. Une injection d'arséno-benzol fut faite à ce moment; deux heures après cette intervention, l'auto-agglutination était déjà moins intense et elle était nulle le lendemain : les protozoaires avaient, alors, disparu du sang. Ce fait semble

indiquer que l'auto-agglutination est en relation directe avec la présence des piroplasmes dans le sang.

Résistance globulaire et piroplasmose canine
(n° 12).

Deux hypothèses principales peuvent être faites pour expliquer l'hématurie et la diffusion de l'hémoglobine dans le sérum sanguin des chiens infectés par *Piroplasma canis*. On peut supposer que le sang de ces animaux contient des substances hémolysantes qui provoquent la dissolution des globules rouges; on peut encore imaginer que les globules rouges, qui renferment des parasites, sont plus fragiles et deviennent incapables de retenir leur hémoglobine.

La première hypothèse a fait l'objet de nombreux travaux qui, tous, ont abouti à la même conclusion : il n'existe pas de substances hémolysantes dans le sérum sanguin des chiens, chez lesquels évolue la piroplasmose. Je n'avais donc pas à reprendre l'examen de cette question; je l'ai, pourtant, abordée au cours de mes recherches, et mes constatations ont été identiques à celles des auteurs qui s'étaient, avant moi, attachés à l'étude du même problème.

Pour examiner la résistance globulaire, je me suis servi des techniques classiques, et j'ai observé rigoureusement les précautions qui ont été indiquées par Hamburger et par Vaquez.

J'ai, tout d'abord, établi quelle est la résistance globulaire normale chez les jeunes chiens. Dans les conditions d'expériences où je me suis placé, l'hémolyse est complète dans les solutions contenant de 2 gr. 25 à 2 gr. 40 de chlorure de sodium pour 1.000 grammes d'eau distillée. Quant au début de l'hémolyse, il se produisit une fois dans une solution d'un titre supérieur à 4 p. 1.000, deux fois dans les solutions dont la concentration variait de 3,5 à 4 p. 1.000, trois fois dans les solutions, dont la richesse en sel était comprise entre 3 grammes et 3 gr. 5 p. 1.000.

Après avoir fixé ce premier point, j'ai étudié la résistance globulaire chez les animaux infectés. Mes examens ont été pratiqués tous les jours, à partir du moment même où l'inoculation avait été faite, jusqu'au jour de la mort de l'animal, qu'elle fût spontanée ou provoquée. J'ai pu voir que la résistance globulaire n'est pas modifiée, tant que les parasites contenus dans le sang sont seulement assez nombreux ou même nombreux. Mais, lorsque l'infection devient intense, et lorsque l'hématurie est près d'apparaître, la résistance globulaire commence toujours à céder. Enfin, lorsque la recherche est faite à la période où l'hématurie existe déjà, on constate que l'hémolyse se produit aisément dans des solutions de chlorure de sodium d'un titre encore élevé.

Ces résultats ne sont pas modifiés, lorsqu'on recherche la réaction des hématies après les avoir lavées à plusieurs reprises dans une solution à 8 p. 1.000 de chlorure de sodium.

J'ai été ainsi conduit à admettre que la diminution de la résistance globulaire joue un rôle important dans le mécanisme de l'hémoglobinhémie et de l'hématurie. Mais quelle est la cause qui détermine l'altération de la constitution des hématies? Le phénomène doit-il être expliqué par l'action qu'exercent les parasites sur les globules rouges qui les contiennent?

Une pareille hypothèse pourrait sembler difficile à accepter, lorsqu'on se souvient qu'au moment où les parasites sont déjà nombreux, la résistance globulaire est encore normale. Mais il faut tenir compte non seulement de la quantité des hématies, qui renferment des piroplasmes, mais encore de la durée pendant laquelle le globule rouge a été infecté : un élément peut conserver sa résistance normale pendant les premières heures qui suivent l'envahissement parasitaire, et il est possible, pourtant, que vingt-quatre heures plus tard il soit assez altéré pour laisser aisément diffuser son hémoglobine.

En résumé, on peut admettre que les phénomènes parcourent le cycle suivant : au début de l'infection, l'hématie conserve sa résistance normale; à un stade ultérieur, la résistance du globule rouge diminue; enfin, l'hématie se détruit, son hémoglo-

bine passe dans le sérum et les piroplasmes, auxquels n'adhèrent plus que quelques débris du stroma globulaire, sont mis en liberté.

La réaction des lipoïdes dans la piroplasmose canine (n° 15).

J'ai étudié, avec Levaditi, la réaction des lipoïdes dans la piroplasmose canine. Il résulte de nos expériences que le sérum



Fig. 19. — Piroplasma canis : *frottis du foie d'un chien (Coloration par le liquide de Giemsa)*. Grossiss. 1.100/1.

Presque tous les globules rouges contiennent des parasites.

des chiens, sacrifiés vers la fin de l'infection piroplasmique, est capable de provoquer la fixation du complément, en présence d'un extrait hépatique riche en lipoïdes. Par contre, le sérum

des jeunes chiens normaux, pris comme témoins, est tout à fait inactif. En outre, nous avons recherché les variations de la richesse en complément hémolytique du sérum des animaux atteints de piroplasmose : nous avons constaté que le sérum des chiens très fortement infectés présente une teneur en complément sensiblement inférieure à celle du sérum des animaux témoins.

En résumé, comme les trypanosomes, *Piroplasma canis* provoque des modifications du sérum, qui sont appréciables par le procédé de la fixation du complément. Par suite des changements physico-chimiques de sa constitution, ce sérum devient, en effet, facilement précipitable par les extraits d'organes riches en lipoïdes et fixe le complément dès qu'il se trouve en présence de ces lipoïdes. Il ne s'agit pas d'une réaction due à l'intervention d'un antigène et d'un anticorps spécifique, mais on a affaire à un simple phénomène de précipitation exagérée, identique à celui que l'on observe dans les trypanosomiases expérimentales, la lèpre et la syphilis.

Le traitement de la piroplasmose canine par l'arséno-benzol et le mécanisme de l'action de cette substance
(n° 14).

La piroplasmose des bovidés provoque de graves épizooties dans les régions tropicales et entraîne des perturbations économiques considérables. Aussi m'a-t-il semblé important d'étudier le traitement de la piroplasmose canine, infection très analogue à la piroplasmose bovine : j'espérais arriver ainsi à savoir s'il existe des moyens efficaces de lutter contre les maladies déterminées par les piroplasmes.

Déjà Nuttall et Graham Smith avaient obtenu quelques résultats favorables par l'emploi des couleurs d'aniline et, en particulier, par le trypanblau et le trypanroth; mais les préparations arsenicales, telles que le méthylarsinate de soude, l'atoxyl, l'arsacétine et la soamine, ne leur avaient pas semblé pouvoir entra-

ver la marche de la piroplasmose canine. C'est à l'arséno-benzol d'Ehrlich, composé arsenical organique, que j'ai eu, pourtant, recours avec Levaditi. Nos expériences furent faites sur des animaux dont la piroplasmose était à son début, à sa période d'état, ou à sa période terminale. La dose employée fut de 4 centigrammes par kilogramme d'animal et les injections furent pratiquées dans les veines.

L'arséno-benzol se montre efficace, quelle que soit la période de la maladie où il est administré. Quelques heures après le début du traitement, les parasites disparaissent du sang et les



Fig. 20. — Piroplasma canis : *frottis du foie d'un chien* (*Coloration par le liquide de Giemsa*). Grossiss. 1.500/1.

On voit sept globules rouges renfermant des piroplasmes de formes arrondies, ovalaires ou piriformes.

symptômes de la maladie entrent en régression. Nul fait n'est plus démonstratif que notre troisième expérience : alors que les piroplasmes étaient innombrables et que l'hématurie avait déjà commencé, quand l'animal semblait ne pouvoir plus vivre que quelques heures, une seule injection d'arséno-benzol arrêta l'infection et détermina la guérison.

J'ai étudié le mécanisme de l'action de l'arséno-benzol sur les piroplasmes. Trois heures après l'injection d'arséno-benzol, les parasites intraglobulaires sont déjà moins nombreux et sont atteints de dégénérescence; leur protoplasma fixe plus difficile-

ment les colorants, et leur noyau, rétracté, se colore mal; presque tous les protozoaires deviennent bientôt ronds ou rameux; leur protoplasma perd, alors, toute affinité pour l'éosine et leurs contours ne peuvent plus être distingués qu'à grand'peine. Il n'existe plus dans le sang qu'un très petit nombre de parasites libres : ces formes extraglobulaires ont perdu leur aspect piriforme et sont devenues arrondies; leur protoplasma ne se colore plus en rose franc par le réactif de Leishman, mais prend une teinte d'un rose violacé; leur noyau est petit, rétracté, et apparait d'un violet foncé. Cinq heures après le début du traitement, les formes libres sont devenues plus rares encore; presque tous les parasites intraglobulaires sont arrondis, et un plus grand nombre d'entre eux offrent un protoplasma mal colorable et un noyau dégénéré. A la septième heure, les formes libres ont complètement disparu, et les parasites intraglobulaires sont, eux-mêmes, difficilement reconnaissables. En résumé, dès les premières heures qui suivent l'injection d'arséno-benzol, les formes libres du piroplasme dégénèrent, puis disparaissent; quant aux formes intraglobulaires, plus tardivement atteintes par l'action du composé arsenical, elles subissent, à leur tour, une involution analogue à celle des formes extraglobulaires.

Pendant que les parasites entrent en dégénérescence, l'intervention de l'organisme se traduit, d'autre part, par l'apparition de volumineux macrophages dans le sang de la circulation générale. Ces cellules se montrent déjà trois heures après l'injection de l'arséno-benzol et commencent, dès lors, à englober les piroplasmes altérés, qu'elles achèvent de détruire. Mais c'est quatre à cinq heures, après le début du traitement que la réaction macrophagique atteint enfin son maximum; elle s'atténue, d'ailleurs, bientôt, pour reprendre une activité nouvelle de la septième à la vingtième heure. J'ai montré, en outre, que, pendant la même période, le nombre des globules blancs mononucléaires du sang, mononucléaires grands et moyens, s'accroît très notablement.

Les chiens, traités par l'arséno-benzol, peuvent présenter des rechutes; ces reprises sont bénignes, et les parasites que l'on observe, pendant leur durée, offrent un aspect un peu spécial.

Au début de la récidive, les formes libres sont nombreuses et sont souvent agglutinées en amas volumineux. Les formes intra-globulaires apparaissent plus tardivement; elles restent peu abondantes et possèdent souvent une forme arrondie.

Dans les cas où l'arséno-benzol amène d'emblée la guérison, les animaux acquièrent une immunité partielle; ils résistent à des doses de virus qui entraînent, en quelques jours, la mort d'animaux de même poids et de même âge qu'eux.

Il existe donc un traitement efficace de la piroplasmose du chien. Il y aurait maintenant lieu de tenter de nouvelles expériences sur les ruminants atteints de piroplasmose : il faudrait savoir si l'arséno-benzol donne des résultats aussi satisfaisants chez ces animaux, et si nous possédons une méthode capable de lutter, d'une manière efficace, contre toutes les infections dues aux piroplasmes.

CHAPITRE III

LES TRYPANOSOMES

(*Maladie du sommeil. — Trypanosomiases animales.*)

16. **Contribution à l'étude de l'action de la bile sur les trypanosomes.** *Soc. de Path. Exot.*, 8 janvier 1913, t. VI, nº 1, p. 25.

17. **Non-transmission des trypanosomiases de la mère au fœtus.** *Soc. de Path. Exot.*, 10 juillet 1912, t. V, p. 550.

18. **Le *Trypanosoma rhodesiense* devenu résistant au sérum humain perd assez facilement cette propriété** (en collaboration avec M. LAVERAN). *Soc. de Path. Exot.*, 12 juin 1912, t. V, p. 367.

19. **Séro-diagnostic des infections à *Trypanosoma gambiense* et à *Trypanosoma rhodesiense*** (en collaboration avec M. LAVERAN). *Soc. de Path. Exot.*, 2 avril 1912, t. V, p. 220.

20. **Sur un cas de maladie du sommeil** (en collaboration avec M. RINGENSBACH). *Soc. de Path. Exot.*, 13 mars 1912, t. V, p. 187.

21. **Au sujet de *Trypanosoma rhodesiense*** (en collaboration avec M. LAVERAN). *C. R. Acad. des Sc.*, 2 janvier 1912, t. CLIV, p. 18.

22. **Notes sur les troubles mentaux de la trypanosomiase.** *Le Caducée*, 20 août 1910, t. X, p. 216.

23. **Sur quelques cas de névrite périphérique observés chez les sujets ayant résidé au Congo français.** *Soc. de Path. Exot.*, 13 avril 1910, t. III, p. 251.

24. **Sur les résultats du traitement de la trypanosomiase humaine.** *Soc. de Path. Exot.*, 9 décembre 1908, t. I, p. 620.

25. **Les formes mentales de la maladie du sommeil.** *Congrès de la British med. Assoc.*, Sheffield, juillet 1908.

26. **Maladie du sommeil à forme médullaire, troubles mentaux, etc.** (en collaboration avec M. Sézary). *Mémoires Soc. méd. des Hôp.*, 3 juillet 1908.

27. **L'équilibre leucocytaire chez les noirs atteints de trypanosomiase** (en collaboration avec M. Allain). *Soc. de Path. Exot.*, 10 juin 1908, t. I, p. 360.

28. **Iritis et trypanosomiase chez l'homme** (en collaboration avec M. Montrus). *Soc. de Path. Exot.*, 13 mai 1908, t. I, p. 277.

29. **Un cas de maladie du sommeil traité par l'atoxyl et le mercure** (en collaboration avec M. Wurtz). *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1907, t. IV, p. 111.

30. **Trypanosomiase à forme exanthématique chez le blanc.** *Mémoires Soc. méd. des Hôp.*, 19 octobre 1906.

31. **Diagnostic de la trypanosomiase dans la race blanche.** *Presse Méd.*, 17 octobre 1906.

32. **Valeur des exanthèmes dans la fièvre trypanosomiasique** (en collaboration avec M. Tanon). *Soc. de Biol.*, 21 juin 1906.

33. **Un nouveau cas de trypanosomiase chez le blanc.** *Mémoires Soc. méd. des Hôp.*, 27 avril 1906.

Les infections provoquées par les trypanosomes pathogènes méritent de retenir tout particulièrement l'attention des protistologistes. La maladie du sommeil cause des ravages sans cesse croissants parmi les populations de l'Afrique Équatoriale. C'est au Congo français, au Congo belge et dans l'Ouganda que l'endémie atteint son maximum d'intensité, mais les colonies françaises du Sénégal, de la Gambie, de la Guinée, de la Côte d'Ivoire

et du Dahomey ne sont pas restées indemnes. La trypanosomiase n'attaque pas seulement les populations indigènes; nombreux sont les colons français qui sont chaque année frappés, dans toute l'étendue des régions qui avoisinent les bords du Congo, de la Sangha ou de l'Oubangui.

Aussi, ai-je consacré de nombreux travaux tant à l'étude de la maladie du sommeil qu'à *Trypanosoma gambiense* qui la provoque. Élucider aussi complètement que possible la biologie de ce protozoaire, préciser les réactions organiques qu'il détermine, soit chez l'homme, soit chez les animaux, tel a été mon but constant. Une partie seulement de mes recherches a été publiée; il en est d'autres qui n'ont pu encore aujourd'hui être achevées, en raison des multiples expériences qu'elles exigent; j'espère, néanmoins, arriver bientôt à les mener à bonne fin. Je me suis également, depuis six ans, attaché à éclairer les procédés qui permettent de déceler d'une façon précoce la maladie du sommeil. L'infection ne se révèle pas seulement, en effet, par ses signes cliniques, elle peut être dépistée par l'étude des phénomènes biologiques, qui sont causés dans l'organisme humain par la présence des trypanosomes. Mais toute nouvelle technique doit être soumise à une critique sévère, avant que l'on puisse se prononcer sur la valeur pratique qu'elle possède. Aussi avons-nous, dans le laboratoire de M. Laveran et sous sa direction, fait de nombreuses expériences sur le diagnostic des trypanosomiases. M. Laveran nous a associé à ses travaux, et nous avons pu ainsi parvenir à connaître ses procédés de recherche si rigoureux et ses méthodes d'investigation si fécondes.

L'étude des trypanosomiases animales doit toujours être rapprochée de celle des trypanosomiases humaines. Non seulement l'extension des trypanosomiases animales représente un danger économique pour les colonies françaises, mais il faut se souvenir aussi que la protistologie comparée éclaire les problèmes de la protistologie humaine. C'est en mettant sans cesse en parallèle les réactions des organismes humain et animal que l'on peut s'élever à des conceptions plus larges et s'exercer à poursuivre la solution des problèmes fondamentaux de la biologie tropicale.

La maladie du sommeil et *Trypanosoma gambiense*
(n[os] 19, 20, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 et 33).

Dans les nombreux travaux que j'ai consacrés à la maladie du sommeil, je me suis efforcé, tout en poursuivant des recherches



Fig. 21. — Trypanosoma gambiense (*Sang d'un cobaye infecté par le trypanosome de la maladie du sommeil; fixation par l'alcool-éther; coloration par le liquide de Leishman*). Grossiss. 1.000/1.

Dans l'intervalle des éléments du sang, on reconnaît six trypanosomes, dont le noyau, le centrosome, la membrane ondulante et le flagelle sont bien visibles.

d'ordre technique, de ne pas oublier l'intérêt scientifique que présente la connaissance approfondie de la trypanosomiase humaine. J'ai essayé de préciser les réactions biologiques qui caractérisent l'évolution de cette infection; j'ai fixé la formule leucocytaire du sang des sujets contaminés ; j'ai étudié les modifications de leur sérum ; enfin, j'ai fait l'analyse des signes qui traduisent l'évolution progressive de la maladie.

Formule leucocytaire des sujets atteints de maladie du sommeil
(nos 27, 29, 30 et 33).

J'ai établi la formule leucocytaire des sujets atteints de maladie du sommeil, en examinant le sang de 56 malades observés par M. Allain à l'hôpital de Brazzaville. Chez ces sujets, les trypanosomes avaient été découverts 34 fois dans le suc ganglionnaire, 19 fois dans le sang de la circulation générale, 3 fois en même temps dans le sang et la lymphe ganglionnaire.

L'étude de ces cas m'a permis de fixer une formule générale, qui représente la composition du sang dans la maladie du sommeil. Il ne me semble pas, d'ailleurs, qu'il soit possible d'assigner une formule leucocytaire spéciale à chacune des périodes de cette maladie ; je ne crois pas, d'autre part, que l'équilibre des globules blancs puisse être influencé ni par l'accentuation des symptômes nerveux de la trypanosomiase, ni par le développement des adénopathies. La formule moyenne, à laquelle je suis parvenu, est caractérisée par la diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles (40 p. 100), par l'augmentation du nombre total des leucocytes mononucléaires (46 p. 100), par la prédominance des mononucléaires moyens et petits. Cette mononucléose paraît résulter bien nettement de l'action des trypanosomes eux-mêmes : son origine est d'autant plus aisée à concevoir que, chez les sujets infectés, les hypertrophies ganglionnaires sont constantes et que le liquide céphalo-rachidien contient de nombreux leucocytes mononucléaires.

Par contre, certains caractères de la formule leucocytaire des sujets atteints de trypanosomiase ne semblent pas être déterminés par la maladie du sommeil elle-même ; c'est ainsi que l'accroissement du nombre des polynucléaires éosinophiles et l'apparition des myélocytes éosinophiles sont certainement sous la dépendance de l'infection filarienne, si souvent constatée chez ces malades. De même, l'existence des leucocytes basophiles granuleux est en relation avec la présence des helminthes que l'on trouve

fréquemment chez tous les sujets frappés par la maladie du sommeil.

Enfin, si des cellules de Turk et des myélocytes granuleux apparaissent dans le sang, c'est parce que l'anémie s'associe fréquemment à la trypanosomiase et que la diminution du nombre des globules rouges s'accompagne d'une légère réaction de la moelle osseuse.

La formule leucocytaire des sujets atteints de trypanosomiase se modifie, d'ailleurs, lorsqu'une infection intercurrente nécessite l'intervention des phagocytes; on voit, dans ce cas, le nombre des polynucléaires neutrophiles s'élever jusqu'à 50 ou 60 p. 100; mais la proportion de ces éléments reste, néanmoins, faible et la défense de l'organisme est encore mal assurée. On peut expliquer ainsi la fréquence et la gravité des infections microbiennes qui viennent compliquer l'évolution des trypanosomiases.

Nous avons recherché si la formule leucocytaire se modifie chez les malades qui reçoivent des injections d'atoxyl. De l'ensemble de nos documents, il semble résulter qu'un traitement arsenical prolongé peut transformer la composition du sang, mais que cette involution se fait toujours avec une extrême lenteur.

Modification du sérum sanguin dans les trypanosomiases
(n[os] 28 et 29).

Les modifications, subies par le sérum des sujets qu'a touchés la maladie du sommeil, ne présentent pas seulement un intérêt scientifique : on a essayé, par l'étude des caractères biologiques du sang, d'arriver à déceler d'une manière précoce l'existence des trypanosomiases.

Chez l'homme, en effet, il est difficile de dépister l'infection, dès le début même de son évolution. L'examen des préparations de sang sec est pénible et donne rarement des résultats positifs (n° 31) : chez un sujet, c'est après avoir étudié 23 lames de sang sec que j'ai pu trouver un seul trypanosome; dans un autre cas, j'ai examiné inutilement dans leur ensemble 80 lames de sang et

je n'ai découvert les protozoaires que sur les préparations faites avec le sang recueilli au niveau des éléments exanthémiques. L'examen des préparations de sang frais fournit de meilleurs résultats : ma statistique personnelle permet d'établir que l'infection peut être reconnue par cette méthode, dans 30 p. 100 des cas environ, chez les nègres qui n'ont pas encore été traités par les composés arsenicaux (n° 27); mais, la recherche des protozoaires dans le sang de la circulation générale reste toujours pénible, doit être faite très attentivement, et exige l'étude pro-

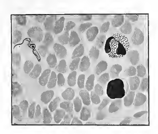


Fig. 22. — Trypanosoma gambiense (*Sang d'un sujet atteint de maladie du sommeil; préparation faite avec du sang recueilli au niveau des éléments éruptifs; fixation par l'alcool-éther; coloration par le liquide de Giemsa*). Grossiss. 750/1 (n° 31).

A droite de la figure, on reconnaît un mononucléaire et un polynucléaire éosinophile; à gauche, on voit un trypanosome.

longée d'un grand nombre de préparations. Aussi ai-je proposé d'observer le sang que l'on obtient en scarifiant les éléments éruptifs qui apparaissent au cours de la maladie (n°s 30 et 32) : ces lésions, en effet, contiennent un plus grand nombre de parasites que le sang des capillaires et des veinules. La ponction des ganglions du cou est, pourtant, le meilleur des procédés de recherche; d'après les documents que j'ai recueillis, cette opération permet de déceler plus de 80 p. 100 des cas de maladie du sommeil. C'est donc à ce procédé qu'on devrait toujours avoir recours, si l'on ne savait que ce mode d'exploration peut être,

lui-même, en défaut : on sait, en effet, que les ganglions ne contiennent plus de trypanosomes, si le sujet a été traité par l'arsenic, et que, d'autre part, les ganglions ne sont pas toujours assez volumineux pour pouvoir être examinés. On comprend donc pourquoi l'on a cherché à dépister les trypanosomiases par l'étude du sérum des malades.

Deux propriétés intéressantes appartiennent au sérum des

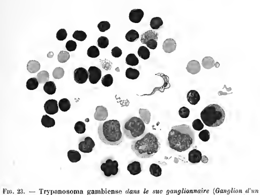


Fig. 23. — Trypanosoma gambiense *dans le suc ganglionnaire (Ganglion d'un sujet atteint de maladie du sommeil; fixation par les vapeurs d'acide osmique; coloration par le liquide de Giemsa).* Grossiss. 750/1.

On distingue facilement un trypanosome au milieu des globules blancs mononucléaires grands, moyens et petits.

hommes ou des animaux infectés par les trypanosomes pathogènes : d'une part, Levaditi a signalé la réaction d'attachements; d'autre part, Mesnil et Ringenbach ont fait connaître la réaction de trypanolyse. Pour rechercher le premier de ces phénomènes, on met en contact II gouttes du sérum à examiner, préalablement chauffées à 55 degrés, II gouttes d'une émulsion de leucocytes de cobaye, et II ou III gouttes d'un sang riche en trypanosomes. Lorsque la réaction est positive, on voit

les parasites se fixer à la surface des globules blancs. Pour étudier la trypanolyse, on place dans un tube X gouttes du sérum suspect et on y ajoute III ou IV gouttes d'un sang infecté par des trypanosomes, identiques à ceux qui sont présumés avoir déterminé la maladie; on place le mélange dans l'étuve à 38 degrés et on l'examine toutes les heures pendant quatre heures. Lorsque le sérum est actif et provient d'un animal trypanosomiasé, la destruction des trypanosomes ne tarde pas à se produire.

Pour apprécier la valeur pratique de ces réactions, nous les avons, avec M. Laveran, recherchées, soit en nous servant du sérum d'animaux (chiens, cobayes, chèvres, moutons) infectés par *Trypanosoma gambiense*, soit en utilisant le sang des sujets atteints de maladie du sommeil.

Il nous a paru ressortir de nos expériences que les méthodes de la trypanolyse et des attachements fournissent, en général, des résultats insuffisants pour établir le diagnostic des infections causées par *Trypanosoma gambiense*. C'est ainsi que la réaction de trypanolyse fut parfois incomplète ou négative chez des malades, dont les ganglions contenaient des trypanosomes.

La réaction d'attachements ne donne pas des renseignements plus exacts : chez les malades cités plus haut, elle fut négative, très incomplète ou même non caractéristique. Enfin, à plusieurs reprises, nous avons constaté que l'expérience était gênée par l'agglutination spontanée des trypanosomes, phénomène si fréquemment observé, lorsque le sang d'un animal est très riche en parasites.

En résumé, il semble résulter de ces expériences que les méthodes biologiques sont incapables de révéler l'existence des infections trypanosomiasiques : c'est donc, autant que possible, aux procédés d'examen direct, et en particulier à la ponction ganglionnaire, que l'on doit s'adresser pour établir le diagnostic de la maladie du sommeil.

Des recherches inachevées et encore inédites nous autorisent, cependant, à penser qu'il y aurait lieu de modifier quelque peu ces conclusions. La réaction d'empêchement, que M. Laveran a

fait connaître, semble donner des résultats excellents et parvient à déceler la maladie du sommeil dans les cas où la ponction ganglionnaire est impossible à exécuter.

Réactions de l'organisme humain sous l'action des infections à *Trypanosoma gambiense*
(n[os] 20, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32 et 33).

Dans une série de notes et de travaux publiés de l'année 1905 à l'année 1913, je me suis efforcé de déterminer d'une façon précise les accidents que provoque chez l'homme le développement de *Trypanosoma gambiense*. La question présente une importance toute spéciale. Reconnaître l'infection dès son début, c'est pouvoir tenter d'en entraver l'évolution. Dépister sans peine la maladie, c'est la condition essentielle pour en établir la distribution géographique : or, on sait que ce travail préparatoire permettra seul de fixer un programme prophylactique, dont l'exécution assurera l'assainissement de l'Afrique Équatoriale.

Mes efforts ont eu, tout d'abord, pour objet de grouper, en un chapitre complet, la description des premiers accidents qui signalent l'envahissement de l'organisme humain par *Trypanosoma gambiense*. J'ai montré comment certains signes prémonitoires doivent être recherchés et j'ai fait voir quelle est la valeur qu'ils possèdent. J'ai insisté sur quelques accidents plus importants, tels que les exanthèmes cutanés, et j'ai donné la description de complications exceptionnelles telles que les iritis. Le polymorphisme de la trypanosomiase humaine méritait qu'on s'y arrêtât longuement : aussi ai-je décrit des formes frustes, qui peuvent passer inaperçues si on ne les recherche méthodiquement, et des formes exanthémiques, dans lesquelles une éruption d'un type spécial constitue, en apparence, la seule manifestation de l'infection. Enfin, j'ai fait une place spéciale aux formes mentales, si graves, dans lesquelles la trypanosomiase simule une vésanie, et aux formes nerveuses où l'atteinte organique se traduit par des troubles paralytiques.

J'ai, dans chacune de ces descriptions, essayé de faire œuvre de bon observateur et je me suis efforcé de joindre à la stricte constatation des faits une étude scientifique de l'infection trypanosomiasique elle-même.

Recherches sur *Trypanosoma rhodesiense*

(n[os] 18, 19 et 21).

Le trypanosome, qui détermine la maladie du sommeil, a été longtemps considéré comme le seul trypanosome qui puisse se développer chez l'homme. Plus récemment, dans l'Amérique du Sud, au Brésil, on a découvert un nouveau trypanosome, qui, possédant une morphologie et une biologie spéciales, est apte à infecter l'organisme humain. Enfin, il y a moins longtemps encore, Stephens et Fantham constatèrent que, dans la Rhodésia, *glossina palpalis*, hôte habituel de *Trypanosoma gambiense*, ne se rencontrait pas, alors que des infections dues à des trypanosomes se voyaient, pourtant, chez les indigènes. Les auteurs anglais soupçonnèrent donc l'existence d'un nouveau trypanosome, parvinrent à l'isoler et l'inoculèrent à la souris. La morphologie de ce protozoaire ainsi que sa virulence pour les animaux semblèrent permettre de le ranger dans une espèce nouvelle : Stephens et Fantham le désignèrent sous le nom de *Trypanosoma rhodesiense*. Les conclusions des auteurs anglais étaient-elles bien fondées? Pour vérifier leur découverte, nous avons poursuivi avec M. Laveran une série de recherches que nous résumerons brièvement ici.

Comme M. Laveran l'a montré, le sérum humain possède une action empêchante à l'égard de certains trypanosomes, qui sont pathogènes pour les animaux : c'est-à-dire que l'on peut inoculer ces virus, après les avoir laissés en contact pendant cinq minutes avec du sérum humain, sans parvenir ainsi à provoquer la moindre infection chez les animaux de laboratoire.

Par contre, M. Laveran a prouvé que le trypanosome de la maladie du sommeil peut, avant d'être inoculé au cobaye, être mélangé avec du sérum humain, sans rien perdre de son activité. Dès lors, on fut amené à penser que le sérum humain ne possède une action empêchante qu'à l'égard des trypanosomes, qui ne sont pas pathogènes pour l'homme. Or, à l'encontre de cette hypothèse, Mesnil et Ringenbach démontrèrent que *Trypanosoma rhodesiense* est sensible à l'action du sérum humain :

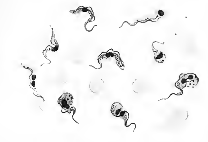


Fig. 24. — Trypanosoma rhodesiense (*Sang de souris*; *fixation par les vapeurs d'acide osmique*; *coloration par le liquide de Giemsa*). Grossiss. 1.000/1.

On n'a dessiné que des formes courtes et irrégulières de manière à montrer la disposition du centrosome.

le sérum de l'homme peut, en effet, guérir et prévenir les infections déterminées sur l'animal par ce protozoaire.

C'est ce fait que M. Laveran a, tout d'abord, entrepris de vérifier dans un travail, qu'il a poursuivi en collaboration avec moi. Dans un premier groupe d'expériences, nous avons montré que le sérum humain possède une action empêchante incontestable sur le trypanosome de Rhodésia. L'activité du sérum varie, d'ailleurs, suivant son origine, et si certains sérums sont assez puissants pour empêcher définitivement l'infection de se produire, il en est d'autres qui ne peuvent que retarder l'apparition des trypanosomes dans le sang des animaux.

L'action curative du sérum humain pour les infections dues à *Trypanosoma rhodesiense* n'est pas contestable. Lorsqu'une souris inoculée avec ce parasite reçoit une injection de sérum humain, les trypanosomes ne tardent pas à disparaître du sang de l'animal; mais nous avons constaté qu'au bout de quelques jours ils s'y montrent à nouveau. L'action curative du sérum humain pour les infections à *Trypanosoma rhodesiense* de la souris n'est donc que partielle et temporaire.

Pour expliquer l'action du sérum humain, nous devions, tout d'abord, nous demander si ces faits n'étaient pas dus à ce que le virus, conservé depuis longtemps sur un organisme animal, avait perdu une partie de ses propriétés pathogènes pour l'homme. Pour répondre à cette question, nous avons recherché, par comparaison, si un virus de *Trypanosoma gambiense*, maintenu depuis sept ans sur des animaux de laboratoire, était devenu sensible à l'action du sérum humain : or, ce trypanosome, isolé du sang de l'homme depuis beaucoup plus longtemps que le trypanosome de Rodhésia, n'était nullement influencé par le sérum humain.

Dès lors, il fallait admettre que le trypanosome de Rhodésia, au moment où il avait été recueilli sur l'homme, résistait à l'action du sérum humain, mais on devait toutefois penser qu'il en était tout autrement à l'état normal : ce trypanosome appartenait à une espèce pathogène pour l'animal et n'était devenu qu'accidentellement virulent pour l'homme ; telle était, d'ailleurs, l'opinion soutenue par M. Mesnil.

Pour que *Trypanosoma rhodesiense* eût pu devenir pathogène pour l'homme, aucune condition spéciale n'avait été nécessaire : on vient de voir, en effet, que certains sérums humains peu actifs, retardent seulement l'infection, sans l'empêcher de se développer. Néanmoins, on pouvait se demander si le trypanosome, au moment où il fut isolé pour la première fois par les protistologistes anglais, ne possédait pas des propriétés spéciales, qu'il avait perdues ultérieurement par son passage sur souris; on devait rechercher si, primitivement, il n'était pas résistant à l'action du sérum humain.

Pour répondre à cette question, il fallait essayer de consti-

tuer une race séro-résistante de *Trypanosoma rhodesiense* : une telle race devait, par définition, pouvoir être inoculée avec succès à la souris, même après être restée en contact prolongé avec un sérum humain très actif. *Trypanosoma rhodesiense* séro-résistant ne devait pas plus être influencé par le sérum humain que les trypanosomes arséno-résistants, obtenus par Ehrlich, ne sont sensibles à l'action de l'arsenic.

Il nous fut très facile d'exécuter notre programme : un virus qui, inoculé en mélange avec un sérum peu actif, avait donné lieu chez la souris à une infection simplement retardée, se montra, d'emblée, résistant à des sérums humains très actifs. Nous pouvions donc expliquer comment le trypanosome de Rhodésia avait pu, tout en étant d'origine animale, devenir pathogène pour l'homme. Il avait suffit qu'une infection eût pu se développer chez un sujet dont le sérum était peu actif pour qu'une race séro-résistante se fût produite : un tel virus, même transporté sur un homme dont le sérum était très actif, avait pu conserver la propriété de provoquer des infections bien caractérisées.

Il nous restait à rechercher si les races séro-résistantes possèdent indéfiniment les mêmes propriétés et restent toujours pathogènes pour l'homme. Une pareille question pouvait être résolue, *a priori*, puisque l'on savait que le virus souche, maintenu sur souris par les auteurs anglais, avait perdu sa séro-résistance à l'égard du sérum humain. Néanmoins, il était important d'instituer des expériences précises pour obtenir la solution définitive du problème.

Pour établir après combien de passages sur souris le virus séro-résistant peut devenir, à nouveau, sensible au sérum humain, nous avons inoculé notre trypanosome à intervalles réguliers, après l'avoir mis chaque fois en présence d'un sérum humain normal.

Chacune de nos expériences d'essai fut faite sur deux séries de trois souris. *Première série* : une première souris (témoin) recevait dans le péritoine une dose de virus *Trypanosoma rhodesiense* normal, largement dilué dans de l'eau physiologique ; — une

deuxième souris recevait la même dose du même virus laissé en contact pendant cinq minutes avec 0 cm^{3}50 de sérum humain ; — une troisième souris recevait encore la même dose du même virus laissé en contact pendant cinq minutes avec 1 cm^3 du même sérum. *Deuxième série* : l'expérience était conduite de la même manière, mais le virus employé était *Trypanosoma rhodesiense* séro-résistant.

Nous avons pu ainsi établir que la séro-résistance de notre virus persistait encore au cinquante-septième passage, mais avait disparu complètement au soixante-treizième passage : une souris inoculée alors avec le virus séro-résistant, mélangé avec 1 cm^3 de sérum humain, ne s'infectait, en effet, pas plus qu'une souris inoculée dans les mêmes conditions avec le virus normal.

Nos recherches furent complétées par une dernière expérience. Nous essayâmes d'obtenir un virus à séro-résistance renforcée, c'est-à-dire que nous tentâmes de constituer un virus dont la séro-résistance pût se maintenir plus longtemps que celle de notre virus séro-résistant ordinaire. Pour y parvenir nous employâmes le procédé suivant : le virus séro-résistant ordinaire au deuxième passage fut inoculé à une souris, après avoir été mélangé avec 1 cm^3 de sérum humain. Au deuxième jour de l'infection, lorsque les trypanosomes étaient déjà très nombreux, ce virus de troisième passage fut prélevé, laissé en contact cinq minutes avec un nouveau sérum humain très actif et inoculé à la souris. Trois autres passages furent successivement pratiqués, en suivant la même technique, durant une période de douze jours. Le virus ainsi traité fut conservé au moyen de passages par souris, régulièrement faits (inoculation péritonéale) tous les deux jours pendant cinq mois.

Ce virus séro-résistant fut essayé méthodiquement comme le premier. Nos expériences démontrèrent que le procédé que nous avions employé n'avait pu modifier les propriétés biologiques de notre premier virus : en effet, le nouveau virus avait perdu à peu près complètement sa séro-résistance au moment du quarantième passage par souris.

Morphologie de *Trypanosoma rhodesiense*. — Stephens et Fantham ont considéré comme caractéristique de *Trypanosoma rhodesiense* la présence du centrosome en avant du noyau : cette disposition très rare, d'ailleurs, pour *Trypanosoma rhodesiense*, ne saurait être considérée comme absolument caractéristique. Nous avons examiné, avec M. Laveran, un grand nombre de trypanosomes dans des préparations de sang d'une souris infectée par *Typanosoma Pecaudi*, et nous avons retrouvé dans quelques cas la localisation du centrosome sur laquelle Stephens et Fantham avait tant insisté (travail cité *in* A. Laveran et F. Mesnil: *Trypanosomes et Trypanosomiases*). Des recherches analogues entreprises par Wenyon avaient abouti à des résultats sensiblement analogues aux nôtres.

En résumé, les études, poursuivies par M. Laveran et par moi, pendant de longs mois sur *Trypanosoma rhodesiense* sont parvenues, en quelque manière, à expliquer comment un trypanosome d'origine animale peut devenir pathogène pour l'homme. Nous avions, d'autre part, montré comment un pareil trypanosome peut perdre son activité spéciale après avoir passé, à nouveau, par l'organisme des animaux.

Recherches biologiques sur les trypanosomes.

Action des sels biliaires sur lss trypanosomss (n° 16).

On savait, depuis les recherches de Neufeld et Prowazek, que la bile peut détruire les trypanosomes. Dans des travaux commencés en 1911, j'ai étudié de près l'action des sels biliaires sur les trypanosomes, j'ai essayé de traiter les infections trypanosomiasiques par la bile, et, enfin, j'ai tenté d'immuniser des animaux en les préparant à l'aide d'un mélange de sels biliaires et de trypanosomes.

Action de la bile sur les trypanosomes. — J'ai déterminé, tout d'abord, la proportion de bile qui est nécessaire pour détruire des trypanosomes, mis en émulsion dans l'eau physiologique. Ces expériences ont été réalisées à l'aide de *Trypanosoma Brucei* var. Werbitzki. La bile qui servit à mes expériences fut le plus souvent de la bile fraîche de bœuf, filtrée sur bougie Chamberland. Je pus constater qu'au bout de quinze minutes, à la température du laboratoire, les tubes qui contenaient une proportion de 50 p. 100 de bile, au minimum, étaient les seuls dans lesquels les trypanosomes étaient détruits.

Pour suivre de plus près le mécanisme de l'action trypanolytique de la bile, j'ai placé entre lame et lamelle une goutte du sang d'une souris très fortement infectée; puis j'ai mis sur l'un des bords de la lamelle une goutte du mélange suivant : bile, six gouttes; eau physiologique, dix gouttes. La préparation fut laissée à la température du laboratoire. Après vingt minutes, les mouvements des trypanosomes commencèrent à se ralentir. Après vingt-cinq minutes, les trypanosomes, devenus immobiles, présentèrent une grosse vacuole à leur extrémité postérieure. Après trente minutes, les contours des trypanosomes se montrèrent mal limités, et les parasites apparurent gonflés et granuleux.

Pour mieux étudier encore l'action de la bile sur les trypanosomes, j'ai eu recours aux préparations fixées par l'acide osmique et colorées par le bleu de Giemsa. J'ai pu constater que les altérations trypanolytiques atteignent d'abord le protoplasma des parasites, qui perd la netteté de ses contours et subit des modifications de ses affinités colorantes. Lorsque l'action de la bile se prolonge davantage, on voit s'estomper les limites du noyau et sa colorabilité se transforme peu à peu. Enfin, on ne distingue plus que le bord épaissi de la membrane ondulante qui se continue avec le flagelle. Sur les parasites qui sont restés plus longtemps encore en contact avec la bile, il devient enfin impossible de retrouver les parties constitutives du protozoaire; seul, son flagelle reste bien net, et est facilement mis en valeur par les réactifs colorants ordinaires

Essais de traitement par la bile. — J'ai vainement essayé de traiter les infections trypanosomiasiques par les injections de bile. La dose de 0 cm³ 5, qui est difficilement supportée par une souris de 20 grammes en raison de la grande toxicité des sels biliaires, parvient à peine, dans quelques cas, à provoquer une légère diminution du nombre des trypanosomes.

Essais d'immunisation. — Pour tenter d'immuniser des animaux contre les trypanosomes, je leur ai injecté pendant une période de trois semaines, tous les huit jours, des mélanges de bile et de trypanosomes. Afin de conduire progressivement la préparation de mes souris, je leur inoculais des quantités croissantes de trypanosomes, mis en contact avec des dilutions de bile de plus en plus faibles. Quel que fût le soin avec lequel ces expériences furent conduites, elles ne conférèrent jamais l'immunité aux souris.

L'hérédité des trypanosomiases.
(n° 17).

La maladie du sommeil, les infections à trypanosomes des animaux, peuvent-elles se transmettre de la mère au fœtus? Les trypanosomes peuvent-ils franchir le placenta, comme j'ai démontré que les spirochètes parviennent à le faire (n° 40)?

L'étude de cette question présente une réelle difficulté : l'avortement, qui est très fréquent chez les femelles inoculées, survient, en effet, avant même que les trypanosomes apparaissent dans leur sang. J'ai pu, néanmoins, réunir un assez grand nombre d'expériences pour qu'il me soit possible de tirer de mes recherches des conclusions précises.

En suivant une technique rigoureuse, et en cherchant à éviter toute cause d'erreur, j'ai pu démontrer que chez le cobaye, le rat et la souris, les infections dues à *Trypanosoma Evansi*, à *Trypanosoma Brucei*, à *Trypanosoma congolense*, à *Trypanosoma soudanense* et à *Trypanosoma gambiense*, ne provoquent jamais la

contamination des petits : les trypanosomes ne passent, en effet, ni dans le sang fœtal, ni dans le liquide amniotique. Les résultats ont toujours été les mêmes, soit que l'expérience fût faite pendant la première moitié de la gestation, soit qu'elle fût réalisée sur des femelles à terme. Les animaux que j'ai observés présentèrent, d'ailleurs, des infections légères ou intenses, courtes ou prolongées.

Les résultats, ainsi obtenus, sont faciles à expliquer, lorsque l'on se souvient que les trypanosomes, cités plus haut, ne possèdent pas la faculté de traverser les tissus et se cantonnent dans le courant circulatoire ; ces protozoaires ne pourraient donc franchir le plasmode et la paroi des capillaires fœtaux que si le placenta présentait des lésions nécrobiotiques ; or, ces altérations ne s'observent jamais au cours des infections trypanosomiasiques provoquées chez les animaux de laboratoire.

Les conclusions auxquelles je suis arrivé pour quelques trypanosomes, peuvent-elles être étendues à tous les autres parasites, appartenant au même genre ? Il est permis d'en douter lorsque l'on se souvient que le trypanosome de la dourine (*Trypanosoma equiperdum*) est apte à franchir les muqueuses intactes.

Dès la publication de mes premières recherches, j'avais également supposé que les fœtus pouvaient être infectés par *Schizotrypanum Cruzi*. Ce trypanosome, récemment découvert au Brésil, est, en effet, capable de pénétrer dans les tissus glandulaires et de se frayer un chemin dans les fibres musculaires, où il subit une partie de son évolution. Depuis ma première publication, j'ai pu me procurer le virus brésilien, et des recherches encore inédites, que j'achève actuellement, ont prouvé que mes réserves étaient légitimes : j'ai, en effet, constaté, dans le laboratoire de M. Laveran, que, dans quelques cas, *Schizotrypanum Cruzi* peut passer de la mère au fœtus.

Les conclusions auxquelles ont abouti mes recherches sur les infections des rongeurs, sont-elles applicables à la trypanosomiase humaine ? On admet, en général, que la maladie du sommeil n'est pas transmise de la mère au fœtus par l'intermédiaire du placenta. Mais, on a montré combien il est rare de trouver

un placenta humain qui ne présente aucune lésion, et j'ai insisté, moi-même, sur les altérations plasmodiales qui favorisent le passage des agents figurés de la mère au fœtus (nº 102). Aussi ne saurait-on affirmer que l'hérédo-contagion de la maladie du sommeil ne s'observe jamais chez l'homme.

Je me suis d'autre part demandé si le sérum des petits, nés d'une femelle infectée par des trypanosomes, peut acquérir des propriétés spéciales.

J'ai, tout d'abord, recherché si le sang des fœtus et leur liquide amniotique possèdent des propriétés empêchantes à l'égard des trypanosomes, qui ont pu déterminer l'infection maternelle. J'ai comparé, en même temps, l'activité du sérum fœtal à celle du sérum maternel. Dans quelques cas, le sérum maternel acquiert un pouvoir empêchant absolu, et le sérum du petit montre une puissance égale. Dans d'autres cas, qui sont plus nombreux il est vrai, le sérum maternel parvient seulement à retarder les infections et le sérum du petit présente une faculté à peu près identique. Enfin, dans quelques circonstances, le sérum de la mère et celui du fœtus sont complètement inactifs. Quant au liquide amniotique, ses propriétés sont toujours moins marquées que celles du sérum fœtal et que celles du sérum maternel.

J'ai, d'autre part, recherché les attachements, par la méthode de Levaditi, en me servant comparativement du sérum des petits et du sérum maternel. J'ai pu ainsi constater que le sérum des fœtus peut donner une réaction d'attachement aussi nette que celle obtenue avec le sérum maternel.

En résumé, mes expériences sur l'hérédo-contagion des trypanosomiases prouvent, jusqu'à présent, qu'à l'exception de *Schizotrypanum Cruzi*, les trypanosomes ne peuvent franchir le placenta, pour pénétrer du sang maternel dans le sang fœtal. Par contre, les petits nés d'une mère infectée acquièrent, sans doute, la faculté de mieux résister à des infections identiques à celles de leur générateur : en effet, leur sérum possède des propriétés empêchantes manifestes. Ces conclusions sont d'autant

plus intéressantes qu'elles s'opposent nettement à celles qui résultent de mes recherches sur l'hérédo-contagion des spirochétoses : le spirochète de la fièvre récurrente passe, en effet, de la mère au fœtus, mais les petits, par contre, ne sont que très rarement immunisés au moment de leur naissance (n° 44).

CHAPITRE IV

HÉMOGRÉGARINES, LEUCOCYTOZOONS, FLAGELLÉS

34. **Infection humaine due à *Tetramitus Mesnili*.** *Soc. de Path. Exot.*, 10 juillet 1912, t. V, p. 495.

35. **Sur une hémogrégarine de *Testudo emys*** (en collaboration avec M. Laveran). *Soc. de Biol.*, 27 janvier 1912, t. LXXII, p. 134.

36. **Sur une hémogrégarine de *Iguana tuberculata*** (en collaboration avec M. Laveran). *Soc. de Biol.*, 20 janvier 1912, t. LXXII, p. 104.

37. **Sur un leucocytozoon de l'aigle pêcheur *Haliætus vocifer*** (en collaboration avec M. Laveran). *Soc. de Biol.*, 6 mai 1911, t. LXX, p. 686.

J'ai poursuivi des recherches sur la morphologie de plusieurs protozoaires, parmi lesquels je citerai un parasite de l'homme (*Tetramitus Mesnili*) et trois parasites rencontrés, l'un chez un aigle du Congo, les deux autres chez un iguane du Mexique et chez une tortue de Ceylan : ces trois derniers protistes n'avaient jamais été décrits avant les recherches entreprises par M. Laveran et par moi.

Recherches sur *Tetramitus Mesnili*
(n° 34).

Ce flagellé se rencontre dans le tube digestif de certains poissons (Alexéieff) et chez la sangsue du cheval (Chatton). Il a été rarement observé chez l'homme : on l'a vu une fois chez un indigène de Bahama, une fois en Crimée, une fois chez un indigène des îles Samoa. J'ai démontré qu'il existe également à la Côte-d'Ivoire et peut se trouver dans l'intestin de sujets soumis à une alimention normale : mon enquête étiologique tend, d'ailleurs, à démontrer que *Tetramitus Mesnili* parvient, sans doute, à s'introduire dans l'organisme humain par l'usage d'une eau de boisson souillée. Le parasite, qui n'est pas pathogène pour ses hôtes ordinaires, détermine, semble-t-il, chez l'homme des phénomènes diarrhéiques ou même dysentériques.

Les parasites que j'ai examinés se rapprochent beaucoup de ceux figurés par Wenyon; néanmoins ils s'en distinguent par quelques caractères assez nets. Les formes rondes, décrites par l'auteur anglais, ne se rencontrent sur aucune de mes préparations. Le corps des Tétramitus ne montre que deux ou trois vacuoles et leur protoplasma ne renferme pas, en général, d'inclusions. Enfin, je n'ai pas trouvé de formes enkystées, possédant un cystostome précis. Il m'a semblé, de même, exister quelques différences entre le Tétramitus que j'ai observé et celui qu'Alexéieff a isolé chez *Box Salpa*.

Il m'a donc semblé utile de donner une nouvelle description du flagellé. Les plus grandes formes mesurent, depuis l'extrémité antérieure jusqu'à l'origine de la pointe terminale, 12 μ. Le diamètre transversal maximum est de 6 μ, le diamètre transversal minimum de 3 μ à 3 μ 5. Les formes les plus petites présentent une longueur de 6 μ 5, sur une largeur maximum de 3 μ et minimum de 2 μ. Les formes le plus fréquemment observées possèdent une longueur de 9 μ 3, sur une largeur maximum de 4 μ 5 et une largeur minimum de 2 μ 5 à 3 μ. La portion termi-

nale effilée me paraît exister sur presque tous les Tétramitus : sur les petites formes, je l'ai vue quelquefois n'atteindre qu'une longueur de 1 μ 5 ou de 2 μ 5; ses dimensions ne me paraissent pas, d'ailleurs, proportionnelles au volume total du flagellé et on peut admettre une longueur moyenne de 6 μ et une longueur

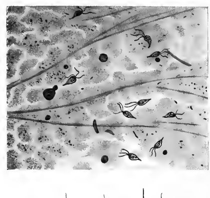




Fig. 25. — Tetramitus Mesnili (*Mucosités intestinales fixées à l'état frais par le liquide de Schaudinn; coloration par l'alun de fer*). Grossiss. 180/1 et 500/1 (n° 34).

A la partie supérieure de la figure, frottis de mucosités intestinales vues à un faible grossissement : on reconnaît facilement les Tétramitus, dont les trois flagelles sont bien visibles. A la partie inférieure de la figure, trois *Tetramitus Mesnili* typiques.

maximum de 13 μ 5. Le protoplasma est finement réticulé; il m'a semblé souvent moins colorable au niveau de l'un des bords latéraux du parasite. Les vacuoles, sur mes exemplaires, sont

petites et bien délimitées, elles sont au nombre de deux ou trois. Le protoplasma ne contient, le plus souvent, aucune bactérie. Le noyau, situé à la partie antérieure du parasite et un peu en dehors de son axe médian, entre en contact par l'un de ses pôles avec la périphérie du flagellé. Le diamètre du noyau, dans les plus petites formes, mesure 1 μ 5, et, dans les plus grandes, 2 μ 5. Les contours de ce noyau sont très nets; son réseau chromatinien est très fin et très lâche, mais il montre souvent un ou deux renforcements assez volumineux, disposés au contact de la membrane nucléaire. Au voisinage du noyau, entre celui-ci et la paroi du parasite, existent des grains basaux, très difficiles à distinguer, dont partent les flagelles. La longueur des trois flagelles semble à peu près égale; leurs dimensions sont proportionnelles à celles des parasites et varient entre 9 μ et 13 μ 5. Le cytostome mesure dans les grandes formes une longueur maximum de 6 μ; sa largeur, au niveau de son fond, est de 1 μ 5; son orifice, rarement visible, atteint un diamètre transversal de 3 μ. Les lèvres du cystostome ne m'ont jamais paru bien mises en valeur par l'alun de fer; par contre, le flagelle, qui parcourt cet organe, en précise les contours et se colore en un noir très foncé.

Il me semble difficile d'affirmer, en me fondant sur les caractères morphologiques énumérés plus haut, que le Tétramitus observé par moi appartient à une variété nouvelle. Seules, des recherches biologiques pourront permettre de résoudre la question et montrer peut-être, qu'il existe des différences entre le Tétramitus provenant de la Côte-d'Ivoire et *Tetramitus Mesnili* originaire d'autres régions.

Sur un leucocytozoon de l'aigle pêcheur
(n° 37).

Ce leucocytozoon, qui n'avait jamais été décrit avant qu'il eût été observé par M. Laveran et par moi, a été rencontré sur un aigle pêcheur, *Haliætus vocifer*, espèce qui habite l'Afrique entière

au sud du grand désert, et se trouve aussi dans une partie de la Haute-Egypte. L'aigle sur lequel nous avons découvert le parasite provenait de la région de la Moyenne Ibenga, au Congo français.

Nous avons rangé cette hémosporidie dans le genre des leucocytozoaires, protozoaires qui ne s'observent que dans le sang des oiseaux et qui, après avoir été considérés comme envahissant les globules blancs, sont plutôt envisagés aujourd'hui comme les hôtes des globules rouges et des hématoblastes (Laveran). Nous

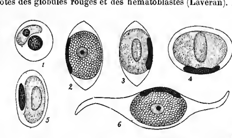


Fig. 26. — Leucocytozoon Audieri (*Formes observées dans le sang* d'Halıætus vocifer). Grossiss. 1.800/1 (n° 37).

1. Jeune leucocytozoon. — 2. Macrogamète. — 3, 4, 5. Microgamétocytes. — 6. Macrogamètes inclus dans un élément fusiforme.

avons donné au nouveau parasite le nom de *Leucocytozoon Audieri*.

Les parasites sont inclus, en général, dans des éléments cellulaires; mais quelques-uns d'entre eux sont mis en liberté par suite de la destruction de la cellule qui les contient.

Les petites formes sont rares : elles sont allongées et mesurent de 6 μ à 10 μ de long, sur 3 μ et 4 μ de large; leur noyau, arrondi ou ovalaire, est situé à leur partie moyenne; leur protoplasma est granuleux.

La plupart des parasites présentent une forme ovalaire, et mesurent de 11 μ à 18 μ de long, sur 8 μ à 14 μ de large. On distingue facilement des macrogamètes et des microgamétocytes.

Les macrogamètes sont pourvus d'un noyau sphérique, dont les contours sont réguliers et bien apparents : à l'intérieur du noyau, on reconnaît un nucléole qui se colore assez fortement en violet par la méthode de Laveran, tandis que le reste du noyau se teinte faiblement. Le protoplasma, qui est granuleux, se colore en bleu foncé, et ne contient pas de pigments. Les microgamétocytes montrent un noyau volumineux dont les contours sont peu précis; ce noyau se colore en violet clair, et l'on n'y distingue pas de nucléole. Le protoplasma se colore, d'une façon uniforme, en rose clair; il ne renferme ni granulations, ni grains de pigment.

Les éléments, dans lesquels on voit les parasites inclus, ont parfois une forme sphérique ou une forme ovalaire : ils offrent alors l'aspect d'hématies hypertrophiées. Fréquemment, les cellules hôtes sont terminées en pointes et mesurent 20 μ à 22 μ de long; enfin elles peuvent être étirées en fuseaux et atteindre une longueur de 36 μ à 40 μ. Les réactions de leur protoplasma ne diffèrent guère de celles du protoplasma des globules rouges. Leur noyau, le plus souvent aplati, est refoulé par le parasite; parfois pourtant il coïncide avec la partie médiane de celui-ci. Toutes ces constatations nous ont permis d'établir que le leucocytozoon se localise dans les globules rouges.

Sur une hémogrégarine de *Iguana tuberculata* (n° 36).

Ce parasite a été découvert, et décrit, pour la première fois, par M. Laveran et par moi, en décembre 1911; il a été trouvé dans le sang d'un iguane, qui provenait de l'Amérique du Sud. Nous lui avons donné le nom de *Hæmogregarina iguanæ*. Cette hémogrégarine, qui se présente toujours, sur les préparations bien fixées, à l'état intraglobulaire, se rencontre ordinairement dans les globules rouges; cependant il est très important de noter qu'elle se montre aussi, assez fréquemment, dans les globules blancs et dans les éléments pigmentés des viscères.

Les plus petites de ces hémogrégarines mesurent de 5 μ à 6 μ

de long, sur 1 μ à 2 μ de large. Le parasite est souvent incurvé; ses deux extrémités sont arrondies ou bien l'une d'entre elles est arrondie, tandis que l'autre est effilée. Le protoplasma de l'hémogrégarine est homogène; il se colore en bleu clair par le liquide de Giemsa. Son noyau est représenté par un petit amas de granulations de chromatine, qui se trouve situé vers la partie moyenne du corps de l'hémosporidie. On voit souvent, autour de l'hémogrégarine, un espace clair, dû probablement à la rétraction du protoplasma parasitaire; on ne distingue jamais de kystes

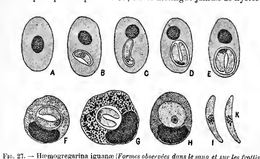


FIG. 27. — Hæmogregarina iguanæ (*Formes observées dans le sang et sur les frottis des organes de* Iguana tuberculata). Grossiss. 1.500/1 (n° 36).

A. Hématie normale. — B et C. Petites formes dans les hématies. — D et E. Grandes formes dans les hématies. — F. Grande forme dans un leucocyte. — G. Grande forme dans une cellule pigmentée du foie. — H. Elément sphérique dans un leucocyte. — I et K. Hémogrégarines libres.

à cette phase du développement. Les petites formes se rencontrent beaucoup plus rarement dans les leucocytes que dans les hématies. Les globules rouges infectés sont très peu altérés, ou bien ne le sont que d'une façon purement mécanique : c'est ainsi que leur noyau est souvent refoulé.

Les formes grandes et moyennes s'observent dans des kystes sphériques, qui sont inclus dans les hématies ou dans les leucocytes. Ces kystes, dont le diamètre mesure de 6 μ à 8 μ, contiennent des hémogrégarines, repliées sur elles-mêmes ou

recourbées. La longueur des parasites peut être évaluée à 8 μ ou 10 μ; leur largeur est de 1 μ 4 environ. Les extrémités de l'hémogrégarine sont arrondies ou légèrement effilées. Son protoplasma est homogène, il se colore faiblement en bleu par le liquide de Giemsa; on n'y distingue que rarement des granulations. Le noyau est représenté par un amas de grains chromatiniens, qui se trouve presque toujours placé au niveau de la courbure de l'élément. Les hématies parasitées ne présentent que des altérations mécaniques (déformation, allongement, refoulement du noyau); leur protoplasma conserve son aspect normal; leur noyau est parfois un peu augmenté le volume.

Les kystes contenus dans les leucocytes ont le même aspect que ceux que l'on trouve dans les hématies. Sur 350 leucocytes examinés par nous, 9 étaient parasités; il s'agissait, dans tous ces cas, de mononucléaires moyens ou grands; aucun petit mononucléaire et aucun polynucléaire n'étaient envahis.

Nous avons, en outre, trouvé des hémogrégarines qui étaient incluses dans les cellules pigmentées du foie de l'iguane. Les leucocytes mélanifères du sang peuvent d'ailleurs, eux-mêmes, contenir des parasites.

Des hémogrégarines libres ont été trouvées dans les frottis d'organes faits quelque temps après la mort de l'animal. Il s'agissait, évidemment, de grandes formes qui, après être sorties des kystes intraglobulaires, s'étaient dépliées. Ces éléments mesuraient 9 μ à 15 μ de long, sur 1 μ 5 de large environ; leur corps cylindrique, légèrement incurvé, était arrondi à sa partie moyenne et un peu effilé à ses extrémités. Leur protoplasma se teintait en bleu clair par le liquide de Giemsa; il était homogène; il ne contenait pas de granulations, ou ne présentait qu'un petit nombre de grains très fins. Le noyau était représenté par un petit amas de granulations de chromatine situé, d'ordinaire, à la partie moyenne du corps du protozaire.

Nous avons cherché vainement des formes de multiplication non seulement dans le sang de l'iguane, mais encore dans ses principaux viscères. Nous avons seulement décelé, dans la moelle osseuse et sur quelques frottis d'organes, des éléments

sphériques qui correspondaient, sans doute, au début d'un processus de division.

Sur une hémogrégarine de *Testudo emys* (n° 35).

Ce parasite a été trouvé par M. Laveran et par moi dans le sang d'une tortue (*Testudo emys*), de la région Indo-Malaise :

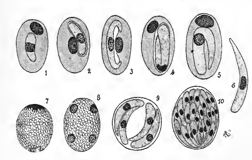


Fig. 28. — Hæmogregarina testudinis (*Formes observées dans le sang et sur les frottis des organes de* Testudo emys). Grossiss. 1.400/1 (n° 35).

1, 2. Petites formes endoglobulaires. — 3, 4, 5. Grandes formes endoglobulaires. — 6. Hémogrégarine dépliée et libre. — 7 et 8. Premiers stades du processus de multiplication. — 9. Kyste à macromérozoïtes. — 10. Kyste à micromérozoïtes.

nous avons fait une étude complète de cette hémogrégarine, qui était inconnue avant la publication de notre travail.

Les petites formes intraglobulaires mesurent 10 μ de longueur environ. Leur corps cylindrique est souvent un peu incurvé; ses deux extrémités sont arrondies, ou l'une d'elles est légèrement effilée. Le protoplasma se teinte en bleu très clair par le liquide de Giemsa ; il est homogène ou finement granuleux. Le noyau, situé vers la partie moyenne du protozoaire,

est constitué par des filaments de chromatine, dont la direction est perpendiculaire au grand axe du parasite; il est parfois aussi représenté par un amas, plus ou moins compact, de grains chromatiniens. Autour de l'hémogrégarine, on distingue, assez souvent, un petit espace clair qui est dû à la rétraction du protoplasma du protozoaire. Les hématies infectées sont très peu altérées et ne sont modifiées que d'une manière toute mécanique : le noyau, en effet, est souvent refoulé à l'une des extrémités du globule rouge ou vers ses parties latérales.

Les formes moyennes sont cylindriques et un peu incurvées : leurs extrémités effilées sont plus ou moins repliées vers la concavité du parasite. Ces éléments mesurent 15 μ de long, et 1 μ 5 de large. Leur protoplasma se colore très faiblement par le liquide de Giemsa. Leur noyau, situé à leur partie moyenne, est constitué par un amas peu compact de granulations chromatiniennes. Le protozoaire occupe presque toujours la même situation dans le globule rouge : l'hématie est très peu altérée et son noyau se dispose dans la concavité de l'hémogrégarine.

Les grandes formes sont repliées sur elles-mêmes et les deux moitiés du parasite sont si bien accolées que l'on croirait avoir affaire à un parasite cylindrique, arrondi à ses deux extrémités et pourvu d'un noyau terminal. En réalité, cependant, l'hémogrégarine a la forme d'un vermicule qui, épais à l'une de ses extrémités, aminci à l'autre, présente un noyau à sa partie moyenne : ces détails sont très apparents sur les parasites qui, arrivés à l'âge adulte, commencent à s'étendre. Les hémogrégarines repliées mesurent de 11 μ à 18 μ de long ; allongées, elles atteindraient une longueur de 22 μ à 26 μ; leur largeur est de 5 μ à 6 μ. Le protoplasma de ces éléments est homogène; il se colore en bleu par le liquide de Giemsa; il contient des granulations chromophiles fines et rares. Le noyau est compact et se teinte fortement. Il est situé au niveau de la courbure de l'élément; il est tantôt allongé, et tantôt arrondi.

On voit parfois un espace clair autour des parasites moyens et gros. S'il existe à ce niveau une capsule, elle doit être très délicate et nous n'avons pu la mettre en évidence. Les hématies

parasitées présentent de légères modifications : elles sont augmentées de vclume, et leur noyau est refoulé.

Des hémogrégarines libres se rencontrent assez fréquemment dans les frottis préparés avec le sang des viscères. Elles mesurent 22 μ à 26 μ de long, sur 4 μ de large environ, au niveau de leur partie la plus épaisse. Elles sont incurvées. Leur protoplasma se colore en bleu pâle; leur noyau, ovalaire et compact, est situé à leur partie moyenne.

Les formes de multiplication n'existent pas dans le sang, mais on les observe souvent, au contraire, sur les frottis du foie et de la rate, surtout lorsque la pulpe de ces organes a été soumise au broyage et à la centrifugation.

L'hémogrégarine qui va se diviser prend une forme ovalaire; son noyau, diffus et comme arborisé, se scinde en deux parties qui occupent souvent les deux extrémités de l'un des diamètres de l'élément; ces deux karyosomes se divisent eux-mêmes, et le processus se termine par la formation d'un kyste à macromérozoïtes ou à micromérozoïtes.

Les kystes mesurent de 15 μ à 20 μ de long, sur 12 μ à 14 μ de large. Le nombre des mérozoïtes qu'ils contiennent varie de 4 à 8 pour les kystes à macromérozoïtes et de 12 à 14, au moins, pour les kystes à micromérozoïtes. Les macromérozoïtes et les micromérozoïtes ont la même forme : ils sont obtus à l'une de leurs extrémités et plus ou moins effilés à l'autre. Leur protoplasma est homogène; leur noyau, arrondi ou ovalaire, est compact et se colore fortement par le liquide de Giemsa. Aucune différence de constitution n'existe entre les macromérozoïtes et les micromérozoïtes : les dimensions des premiers sont seulement supérieures à celles des seconds.

Nous avons donné à ce protozoaire le nom de *Hæmogregarina testudinis*.

CHAPITRE V

SPIROCHÈTES ET SPIROCHÉTOSES

(*Fièvres récurrentes, syphilis, pian.*)

38. **Spirochétoses expérimentales et spirochétoses humaines.** *Rapport présenté au Ier Congrès de Pathologie comparée*, octobre 1912.

39. **Le Pian et son Spirochète.** *Paris Méd.*, mars 1912.

40. **L'hérédo-contagion des spirilloses.** *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1911, t. XXV, p. 739.

41. **Spirilles de la Fièvre récurrente et mouches.** *Soc. de Path. Exot.*, 12 avril 1911, t. V, p. 276.

42. **Spirillose expérimentale et allaitement** (en collaboration avec M. Salmon). *Soc. de Biol.*, 1er avril 1911, t. LXX, p. 531.

43. **La pathogénie des spirilloses héréditaires.** *Soc. de Biol.*, 11 mars 1911, t. LXX, p. 359.

44. **Spirillose héréditaire et immunité congénitale.** *Soc. de Biol.*, 4 mars 1911, t. LXX, p. 335.

45. **L'hérédo-contagion des spirilloses.** *Soc. de Biol.*, 25 février 1911, t. LXX, p. 266.

46. **L'auto-agglutination des hématies dans la spirillose expérimentale.** *Soc. de Path. Exot.*, 13 juillet 1910, t. III, p. 425.

47. **Pénétration dee spirilles de la fièvre récurrente à travers les téguments et les muqueuees intacte.** *Soc. de Path. Exot.*, 12 mai 1909, t. II, p. 239.

48. **A propos de la note de M. Ch. Nicolas eur le Pian** (en collaboration avec M. Levaditi). *Soc. de Path. Exot.*, 14 octobre 1908, t. I, p. 487.

49. **Contribution à l'étude microbiologique et expérimentale du Pian** (en collaboration avec M. Levaditi). *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1908, t. XXII.

50. **Recherchee microbiologiques et expérimentales sur le Pian** (en collaboration avec M. Levaditi). *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1908, t. LXIV, p. 29).

51. **Passage de *Spirochæte pallida* des tissus fœtaux aux tissus maternels dans le placenta** (en collaboration avec M. A. Brindeau). *Soc. de Biol.*, 3 février 1906.

52. **Présence de *Spirochæte pallida* dans le placenta syphilitique** (en collaboration avec M. A. Brindeau). *Soc. de Biol.*, 27 janvier 1906.

53. **Présence de *Spirochæte pallida* dane le sang des syphilitiques** (en collaboration avec M. A. Bergeron). *Presse Méd.*, 10 janvier 1906.

Les spirochètes, qui causent des maladies propres aux climats tempérés, déterminent aussi des infections spéciales aux pays tropicaux : c'est ainsi qu'on voit les fièvres récurrentes et le pian occuper une place importante dans la nosologie tropicale. Dès la découverte de Schaudinn, j'avais étudié *Spirochæte pallida*; bientôt après, j'entreprenais des recherches sur le spirochète du pian et je comparais ces deux parasites que rapprochent leur morphologie et leur biologie. Enfin, j'ai abordé l'étude de *Spirochæte recurrentis* et j'ai essayé de parvenir à des conceptions générales sur les protistes appartenant au groupe des spirochètes (variations des espèces, réaction de l'organisme, détermination des phénomènes morbides, etc.). Ce sont ces travaux que je résumerai dans ce chapitre.

Les spirochétoses septicémiques humaines.

La distribution géographique des spirochétoses septicémiques est très étendue. Si plusieurs foyers importants de fièvre récurrente existent en Europe, la maladie se retrouve également dans de nombreux pays tropicaux. En Asie, la fièvre récurrente est endémique dans les Indes, au Tonkin, en Chine. En Amérique, les spirochétoses septicémiques ont été signalées aussi bien aux Etats-Unis que dans l'Amérique centrale. En Afrique, la fièvre récurrente exerce ses ravages sur toute l'étendue de la côte méditerranéenne, en Abyssinie, dans le bassin du Congo et dans l'Afrique Équatoriale. L'étude des spirochètes de la fièvre récurrente rentre donc dans le domaine de la protistologie coloniale.

Mode de transmission des spirochètes de la fièvre récurrente (n° 44).

La fièvre récurrente de l'Afrique Équatoriale est transmise par une tique (*Ornithodorus moubata*), mais on a longtemps ignoré quel est l'insecte qui convoie les fièvres récurrentes d'Europe, d'Amérique et d'Asie. On a pendant quelque temps admis que la punaise est l'hôte intermédiaire de *Spirochæte Obermeieri*, parce que les spirochètes persistent pendant plusieurs jours dans le tube digestif de ces insectes, après qu'ils se sont nourris du sang d'un malade atteint de fièvre récurrente. Pour faciliter la critique de ces conclusions, j'ai étudié la conservation du spirochète de la fièvre récurrente dans le tube digestif de la mouche domestique. Des mouches communes furent nourries avec du sang infecté; lorsqu'elles eurent absorbé une notable quantité de virus, elles furent placées dans des boîtes de verre stérilisées; puis, leur abdomen fut broyé dans l'eau physiolo-

gique et l'émulsion ainsi obtenue fut inoculée à la souris.

Mes expériences montrèrent que, pendant vingt-six heures, les spirochètes ainsi recueillis restent vivants et conservent toute leur virulence; mais, après quarante-huit heures, le contenu du tube digestif de *Musca domestica* n'est plus apte à infecter la souris. Des spirochètes peuvent donc persister pendant quelque

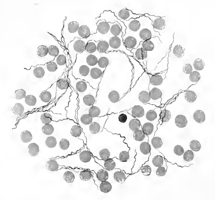


Fig. 29. — Spirochæte Obermeieri (*Sang de rat infecté par le spirochète de la fièvre récurrente russe; fixation par l'alcool-éther; coloration par le liquide de Leishman*). Grossiss. 750/1.

temps dans la cavité digestive d'un insecte, sans que celui-ci doive être considéré comme l'un de leurs hôtes intermédiaires.

Pénétration des spirochètes à travers les téguments et les muqueuses intacts

(n°s 38 et 47).

Les spirochètes de la fièvre réeurrente peuvent aisément traverser les téguments et les muqueuses. Dans un travail fondé

sur de nombreuses expériences, j'ai démontré que le spirochète d'Obermeier possède la propriété de s'insinuer dans les tissus, alors même qu'ils ne présentent aucune lésion ou n'offrent que des altérations extrêmement légères.

Dans une première série de recherches, j'ai établi que les spirochètes de la fièvre récurrente sont capables de franchir les téguments cutanés du rat blanc, dans les régions où la peau de l'animal est fine et dépourvue d'enduit sébacé. Pour démontrer nettement ces faits, j'ai institué une série d'expériences dans lesquelles je me suis efforcé de mettre le virus en contact avec la peau sans déterminer aucun traumatisme. Quoique j'aie multiplié mes recherches et varié mes dispositifs expérimentaux, j'ai constamment obtenu des résultats identiques, et mes animaux se sont toujours infectés.

Dans d'autres recherches, le virus a été déposé, non sur la peau de l'abdomen du rat, mais sur les téguments plus épais de la queue ou de l'oreille : les résultats ont été bien différents. En effet, quoique la technique employée ait été la même que dans les expériences relatées plus haut, je n'ai jamais obtenu que des résultats négatifs.

La contamination des animaux se réalise, d'ailleurs, d'autant plus facilement que l'intégrité de leurs téguments est moins parfaite. C'est ainsi qu'il suffit d'épiler la peau, au point où vient tomber une goutte de virus, pour provoquer l'apparition d'une infection aiguë, à marche rapide. Des lésions aussi légères existent sans doute, maintes fois, sur des téguments en apparence intacts : ainsi s'expliquent les nombreux cas de spirochétose observés chez les microbiologistes qui manient le virus de la fièvre récurrente.

J'ai pu encore démontrer que les spirochètes peuvent traverser les muqueuses intactes. Dans mes expériences, j'ai supprimé tout traumatisme, en laissant seulement tomber une goutte de virus à la surface de la muqueuse, dont je voulais étudier la perméabilité. Trente-quatre expériences, ainsi exécutées, ont prouvé que le spirochète de la fièvre récurrente peut franchir aisément les muqueuses buccale, rectale, vaginale, et que le parasite che-

mine facilement aussi à travers la conjonctive. Les spirochètes ne pénètrent, au contraire, qu'à grand'peine et très rarement à travers les muqueuses que recouvre un enduit séhacé.

Pour compléter mes expériences, j'ai cherché à savoir avec quelle rapidité les spirochètes traversent la peau et les muqueuses. La solution de ce problème a nécessité l'emploi d'une technique assez compliquée, que je ne saurais résumer ici. J'ai pu démontrer que les parasites franchissent les muqueuses en quelques heures, tandis que les spirochètes, déposés à la surface de la peau, ne parviennent dans le sang qu'après un délai de vingt-quatre heures environ.

Présence des spirochètes dans les protoplasmes cellulaires
(n[os] 38, 40 et 43).

Le rôle que joue la glande hépatique dans l'évolution des spirochétoses est considérable. Dans la fièvre récurrente russe et dans la Tick-Fever, l'ictère est un phénomène qui s'observe dans, au moins, un quart des cas; l'autopsie démontre, d'ailleurs, qu'à ce symptôme correspondent une hypertrophie du foie et une distension des canaux biliaires. Les recherches histologiques pratiquées sur les animaux de laboratoire ont expliqué ces faits. Le foie des rats, qui ont succombé à une spirochétose grave, présente toujours des lésions dégénératives et des foyers de nécrose. Mais il faut surtout insister sur les rapports qui existent entre les parasites et les cellules hépatiques.

Il fut admis, tout d'abord, que les spirochètes peuvent pénétrer dans le protoplasma des cellules hépatiques; mais plusieurs auteurs ne tardèrent pas à s'élever contre cette opinion. Nous avons, récemment, repris l'étude de la question et nous pensons avoir établi d'une façon incontestable que les spirochètes s'insinuent dans les éléments glandulaires du foie : ils y apparaissent dès le début de l'infection, y persistent pendant toute sa durée, et s'y rencontrent encore après la crise.

Les spirochètes contenus dans les cellules ne se voient pourtant jamais dans la partie du protoplasma qui limite le capillicule biliaire; on ne rencontre pas, d'autre part, de parasites dans les cellules cubiques qui tapissent les fins canaux biliaires. Si l'on se souvient que les spirochètes, mis en contact avec la bile ou les sels biliaires, se dissolvent rapidement, on est conduit à penser que le foie peut jouer, dans les spirochétoses, le rôle d'un

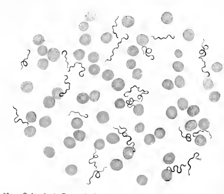


FIG. 30. — Spirochæte Duttoni (*Sang de rat infecté par le spirochète de la Tick-Fever; fixation par l'alcool-éther; coloration par le liquide de Leishman*). Grossiss. 750/1.

émonctoire : les spirochètes, éliminés par les capillicules biliaires, y sont détruits.

Le rôle du foie est-il plus complexe encore? Lorsqu'on injecte à des souris le sang d'un rat, recueilli au moment de la crise et dépourvu de spirochètes à l'examen direct, et quand on inocule en même temps à d'autres souris le broyage du foie du même rat, on constate que les animaux qui ont reçu la pulpe hépatique sont ceux qui s'infectent le plus vite et qui subissent les infections les plus graves : les spirochètes paraissent donc, à la période critique, s'emmagasiner en proportions considérables dans le tissu

du foie. Enfin, on trouve dans les cellules, au moment de la crise, de nombreuses granulations colorables par la méthode argentique ; si ces grains représentent, comme le pensent Breinl et Balfour, des sortes de spores, le foie jouerait un rôle important dans l'ensemencement du sang au moment de la rechute des fièvres récurrentes.

Les spirochètes de la fièvre récurrente peuvent également pénétrer dans le protoplasma des divers tissus qui constituent le

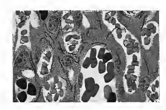


Fig. 31. — *Pénétration des spirochètes dans le plasmode (Placenta d'un rat infecté par* Sp. Obermeieri; *imprégnation par l'argent et réduction par la pyridine).* Grossiss. 750/1 (n° 40).

Les vaisseaux maternels contiennent des spirochètes colorés en noir franc par l'argent ; les vaisseaux fœtaux ne renferment aucun parasite. Le plasmode est riche en spirochètes ; en haut et à droite de la figure, on voit un spirochète quitter la lumière d'un vaisseau maternel pour pénétrer dans le plasmode.

placenta : ainsi s'explique la transmission des spirochétoses de la mère au fœtus.

Lorsqu'une infection à spirochète évolue au début de la gestation chez le rat ou chez la souris, on peut démontrer que la propagation héréditaire des spirochètes se fait surtout par l'intermédiaire des membranes fœtales et de leurs vaisseaux. On voit les spirochètes flotter dans la cavité des sinus sanguins, intercalés entre les cellules ectodermiques géantes qui doublent la caduque réfléchie. Les parasites pénètrent dans le protoplasma même de ces éléments ; ils parviennent à la cuticule ectodermique, la traversent en grand nombre, cheminent dans le protoplasma de

l'endoderme distal et tombent dans la cavité de la vésicule ombilicale. Les spirochètes s'insinuent, enfin, à travers l'endoderme proximal : on les voit, alors, se frayer une voie dans l'intervalle de ses hautes cellules prismatiques, dont ils sillonnent la masse protoplasmique. Le mésoderme sous-jacent est parsemé d'innombrables parasites, qui se disposent entre ses travées mucoïdes. Enfin, sur les coupes heureuses, on voit des spirochètes flotter dans la cavité même des vaisseaux omphalo-mésentériques.

Sur les femelles à terme, la migration des spirochètes se fait à travers la portion spongieuse du placenta. Dans toute l'étendue de ce tissu, il est facile de suivre la progression des parasites depuis les vaisseaux maternels jusqu'aux capillaires fœtaux. Dans les lacunes sangui-maternelles, on observe toujours aisément quelques spirochètes qui se disposent perpendiculairement à la paroi vasculaire. Sur les coupes les plus heureuses, on voit une de leurs extrémités s'insinuer dans le plasmode, tandis que leur autre extrémité reste encore flottante dans le sang maternel : le nombre des spirochètes qui pénètrent ainsi dans le tissu plasmodial est extrêmement considérable et, sur certains points, les parasites y peuvent former un véritable chevelu. Poursuivant leur trajet, les spirochètes viennent se ranger le long de la paroi endothéliale des capillaires fœtaux et parviennent, enfin, dans le courant circulatoire du fœtus.

Hérédité des spirochétoses
(n°s 38, 40, 43, 44 et 45).

J'ai, dans une série de communications à la Société de Biologie et dans un mémoire des *Annales de l'Institut Pasteur*, étudié la transmission des spirochétoses septicémiques de la mère au fœtus : j'ai montré ainsi comment peut se réaliser l'hérédo-contagion des infections dues au spirochète d'Obermeier et au spirochète de Dutton.

Ces expériences prouvent que la transmission héréditaire des spirochétoses se produit plus aisément lorsque la femelle est

infectée au début de la gestation. L'hérédo-contagion s'effectue, en effet, alors d'une façon massive et la méthode des imprégnations argentiques permet aisément de retrouver de nombreux parasites dans les organes des embryons.

C'est, au contraire, un envahissement discret que l'on observe, lorsque l'hérédo-contagion se réalise pendant la dernière période de la gestation : aussi est-il nécessaire, pour démontrer la contamination des fœtus, de sacrifier la femelle pleine, de recueillir

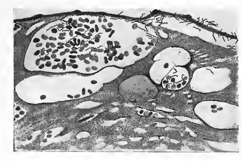


Fig. 32. — *Pénétration des spirochètes dans la cavité de la vésicule ombilicale (Placenta d'un rat infecté par* Sp. Obermeieri; *imprégnation par l'argent et réduction par la pyridine).* Grossiss. 750/1 (n° 40).

Les spirochètes, nombreux dans les vaisseaux maternels et dans les tissus ectoplacentaires de la zone marginale du placenta, traversent la cuticule ectodermique et l'endoderme distal; ils tombent dans la cavité de la vésicule ombilicale, située en haut de la figure.

avec le plus grand soin le sang contenu dans le cœur des petits, et de l'inoculer à de jeunes animaux (rats ou souris). Même si l'on adopte ce dispositif expérimental, on ne voit pas se produire d'une façon constante l'infection des animaux qui ont reçu le sang des fœtus. La proportion des succès que donnent les expériences ne dépasse pas 77 p. 100. Les infections à spirochètes se transmettent donc moins facilement aux petits, lorsque la femelle est infectée pendant la période terminale de la gestation. Il est

possible, toutefois, d'établir que l'hérédo-contagion se fait plus aisément lorsque la maladie maternelle a été intense et prolongée.

Les spirochètes qui ont passé de la mère au fœtus se retrouvent aussi bien dans le sang des fœtus que dans le tissu de leur foie et de leur rate : ces deux organes paraissent donc aptes à emmagasiner les parasites qui parviennent à traverser le placenta.

Si les agents pathogènes qui ont franchi le tissu placentaire sont peu nombreux, ils n'ont d'ailleurs rien perdu de leur virulence. On peut démontrer, expérimentalement, que le tissu placentaire ne modifie en aucune façon l'activité biologique des spirochètes qui se sont frayé un chemin à travers sa substance.

Des recherches histologiques étaient nécessaires pour éclairer la manière dont se fait le passage des spirochètes de la mère au fœtus. On pouvait se demander si des lésions matérielles du placenta étaient nécessaires pour que les parasites puissent cheminer jusqu'aux petits. Or, dans quarante de nos expériences, nous avons soigneusement examiné le placenta des femelles infectées et nous n'avons trouvé que dans deux cas des nécroses insulaires du plasmode avec thrombose des lacunes sangui-maternelles et des capillaires fœtaux adjacents. Les altérations du placenta ne paraissent donc jouer aucun rôle dans la transmission des spirochétoses de la mère au fœtus.

Il restait encore à établir comment les spirochètes peuvent traverser les éléments cellulaires, qui forment une barrière continue entre l'organisme de la femelle et celui du fœtus. J'y suis parvenu, en imprégnant le tissu placentaire par la méthode de Levaditi. Cette technique m'a fourni d'excellents résultats et m'a permis de suivre le passage des parasites du sang de la mère jusque dans le système circulatoire du fœtus.

Spirochétoses héréditaires et immunité congénitale
(n° 44).

J'ai recherché, dans une dernière série de travaux, si une infection à spirochètes de la femelle détermine l'immunisation de ses petits.

Les expériences que j'ai faites démontrent que les petits, nés

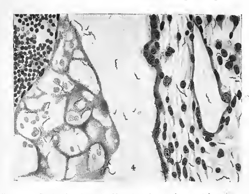


Fig. 33. — *Pénétration des spirochètes dans les membranes et les vaisseaux de l'embryon (Placenta d'un rat infecté par* Sp. Obermeieri, *imprégnation par l'argent; réduction par la pyridine).* Grossiss. 750/1 (n° 40).

A gauche, le placenta; en haut, on voit la section d'un vaisseau maternel, au-dessous duquel on reconnaît le tissu mucoïde allantoïdien dans lequel ont pénétré les spirilles; à la partie centrale de la figure, se trouve l'espace compris entre l'insertion placentaire de l'allantoïde et l'amnios. — *A droite, l'amnios*; on voit les spirilles passer à travers les tissus de l'amnios et pénétrer dans ses vaisseaux. La coupe est faite sur un embryon de rat de moins d'une semaine.

d'une femelle contaminée peu de temps avant la mise-bas, ne possèdent pas l'immunité dans les premiers jours qui suivent la naissance. Or, il est facile de démontrer que des parasites ont pénétré dans le sang du fœtus. Comment donc l'immunisation

ne s'est-elle pas produite? Une explication très simple en peut être donnée.

Au moment où les rats nouveau-nés sont inoculés, les spirochètes qu'ils ont reçus de la mère n'ont pas encore provoqué d'infection et l'immunité active n'était pas encore acquise; seule une immunité passive aurait pu être déterminée par le passage de substances immunisantes à travers le placenta. Or, il ne semble pas prouvé que des anticorps spirillaires viennent franchir le tissu placentaire.

Il en est tout autrement lorsque la femelle est inoculée au début de la gestation. Dans ces cas, le fœtus reçoit de la mère une quantité considérable de spirochètes, et, si l'avortement n'intervient pas, il est atteint d'une spirochétose intra-utérine à marche rapide, qui évolue et se termine avant la mise-bas: le petit acquiert donc une immunité active et persistante, ainsi que je l'ai nettement constaté.

Enfin, une dernière question se pose : les petits, nés d'une mère possédant l'immunité naturelle contre les infections à spirochètes, sont-ils eux-mêmes à l'abri de l'action de ces parasites? J'ai pu étudier les petits issus d'une femelle de rat qui résistait à l'action pathogène du spirochète de Dutton : ces petits furent inoculés peu de jours après leur naissance et s'infectèrent de la même façon que les témoins.

Réceptivité des jeunes animaux pour les spirochètes de la fièvre récurrente
(n°s 38 et 40).

Les travaux publiés dans ces dernières années démontrent que, lorsqu'un animal adulte d'une espèce déterminée est réfractaire aux infections à spirochètes, un animal jeune, appartenant à la même espèce, est parfois sensible à l'inoculation du virus.

On peut également prouver que les animaux très jeunes se contaminent toujours plus facilement que les animaux plus âgés. Au cours de mes expériences sur l'hérédo-contagion des spiro-

chétoses, j'ai vu que les rats nouveau-nés et les souris de moins de 10 grammes étaient plus aisément infectés par l'inoculation des spirochètes de la fièvre récurrente que les souris et les rats adultes : 9 inoculations, pratiquées à l'aide d'un sang très pauvre en parasites, donnèrent, sur 9 jeunes animaux, 7 résultats positifs; 13 inoculations faites dans le même virus, sur 13 rats adultes, ne fournirent que 3 résultats positifs.

Lorsque l'activité des spirochètes de la fièvre récurrente est diminuée, leur passage sur de jeunes animaux paraît exalter à nouveau leur pouvoir pathogène. J'ai, en 1910, entrepris des expériences avec un spirochète africain (virus de Koch) conservé depuis plusieurs années sur souris à l'Institut Pasteur. Ce virus avait perdu en grande partie son pouvoir pathogène pour le rat : l'infection était précédée d'une longue période d'incubation ; les spirochètes ne se montraient jamais qu'en petit nombre dans le sang et en disparaissaient après un ou deux jours; enfin, l'infection n'entraînait jamais la mort de l'animal. Après cinq passages sur des souris de moins de 10 grammes et cinq passages sur des rats nouveau-nés, ce virus avait retrouvé toute sa virulence pour les rats adultes.

Absence d'anticorps dans le lait des femelles guéries de spirochétose (n° 42).

Pour étudier cette question, j'ai cherché à savoir si l'ingestion du lait d'une femelle contaminée exerce une action préventive ou curative sur la spirochétose des petits.

Mes expériences, faites en collaboration avec M. Salmon, ont permis d'établir que les petits nourris avec le lait d'une femelle infectée, qu'elle soit en pleine maladie ou en état de crise, ne sont pas à l'abri des spirochètes : le lait n'a donc, à ce moment, aucune action préventive. D'autre part, l'absorption du lait d'une femelle encore contaminée ou déjà parvenue à la période critique de sa maladie, ne modifie en rien l'évolution de la spirochétose

chez les jeunes rats : ce lait ne possède par conséquent aucune propriété curative.

Nous avons, dans une autre série d'expériences, recherché si le lait des femelles, contaminées par *Sp. Duttoni* et guéries par l'arséno-benzol, possède des propriétés préventives ou curatives. Pour résoudre cette question, nous avons dû, tout d'abord,

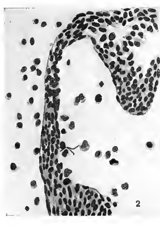


Fig. 34. — *Pénétration des spirochètes dans les tissus embryonnaires (Infection de la femelle par* Sp. Obermeieri; *imprégnation par l'argent; réduction par la pyridine).* Grossiss. 750/1 (nº 40).

A droite de la figure, on reconnaît deux spirochètes situés dans la cavité générale de l'embryon.

établir que le lait d'une femelle normale n'acquiert aucune qualité nouvelle, lorsque l'animal reçoit une injection d'arséno-benzol. Si l'ingestion du lait d'une femelle, infectée et traitée, avait exercé une action efficace sur la maladie des petits, il aurait donc fallu admettre que des anticorps avaient été éliminés par la glande mammaire. La question n'eut pas lieu

d'être examinée, car notre recherche démontra que le lait de nos femelles ne possédait aucune propriété spéciale.

Évolution des spirochétoses expérimentales
(nos 38 et 48).

Rôle de la quantité du virus. — L'évolution des infections expérimentales, provoquées par l'inoculation des spirochètes, varie suivant la quantité de sang virulent que l'on injecte aux animaux : c'est ce que démontrent mes expériences.

J'ai inoculé dans le péritoine de rats du même poids le même virus, à des doses variant de VI gouttes à 1/10.000e de goutte. L'incubation de la maladie, chez les témoins, dura vingt-quatre heures au maximum; chez les animaux qui avaient reçu un quart de goutte ou 1/10e de goutte, sa longueur atteignit quarante-huit heures; enfin, après l'inoculation de 1/100e de goutte, un délai de six jours fut nécessaire pour que l'infection éclatât.

Tandis que chez les témoins le maximum de l'infection fut atteint dès le second jour ou dès le troisième jour de la maladie, c'est le cinquième jour que l'on observa l'infection la plus intense chez les rats, qui avaient reçu 1/2 goutte, 1/4 de goutte ou 1/10e de goutte de virus; enfin, lorsqu'on inocula 1/100e de goutte, il fallut attendre jusqu'au neuvième jour pour que les spirochètes fussent nombreux dans le sang des animaux.

Sur les témoins, la mortalité fut de 66 p. 100, tandis que chez les animaux contaminés avec moins de 1/2 goutte de virus, elle se maintint au-dessous de 20 p. 100. La durée de la maladie fut toujours prolongée chez les rats auxquels l'on avait injecté une petite dose de virus : l'infection chez ces animaux persista parfois plus de trois semaines, tandis que l'évolution de la spirochétose chez les témoins se fit en moins de quinze jours.

Les crises chez les animaux à qui l'on avait inoculé une dose de 1/2 goutte de virus furent nettes. La première crise survint trois à quatre jours après le début de la maladie et interrompit l'infection au moment où les parasites étaient innombrables;

les spirochètes disparurent du sang pendant trois à quatre jours, puis se montra une rechute moins grave que la première attaque. Cette reprise fut brusquement arrêtée par une deuxième crise. Enfin, une troisième rechute, et même une quatrième rechute se produisirent, pendant lesquelles l'infection s'atténua de plus en plus. Cette évolution ne différa, d'ailleurs, pas sensiblement de celle que l'on observait chez les animaux inoculés avec la dose habituelle de virus. Par contre, chez les rats qui avaient reçu 1/100e de goutte, les crises succédèrent souvent à une période précritique très nette, pendant laquelle le nombre des parasites avait déjà diminué; les crises furent souvent incomplètes, et les spirochètes, au lieu de disparaître à ce moment, devinrent seulement moins abondants; enfin, l'intervalle compris entre les rechutes fut très court et ne dépassa pas parfois vingt-quatre heures. Ainsi, tandis que les doses moyennes et modérées donnent des infections où les récurrences sont très nettes, les doses faibles provoquent une maladie dont l'évolution est presque continue.

Lorsque l'infection, au lieu d'être réalisée par l'injection intra-péritonéale du virus, est due à la pénétration du spirochète à travers la peau ou les muqueuses, la maladie expérimentale ressemble aux infections provoquées par l'inoculation d'une faible dose de virus : longueur de l'incubation, faible mortalité des animaux, atténuation des crises, multiplicité et durée exagérée des rechutes, intensité moyenne de la maladie.

Rôle de la sensibilité des animaux. — La sensibilité des animaux joue un rôle considérable dans l'évolution des infections dues à *Sp. recurrentis*. Les expériences que j'ai déjà analysées plus haut en ont fourni une démonstration évidente : les doses de virus, qui ne donneraient à des rats adultes qu'une infection légère, provoquent, chez les jeunes animaux, l'apparition d'une spirochétose aiguë.

Rôle de l'activité du virus. — Les modifications de l'activité des spirochètes déterminent des variations de l'évolution des spirochétoses. Ces transformations du virus peuvent survenir

spontanément, comme nous l'avons observé, dans le laboratoire de M. Metchnikoff, du mois d'octobre 1908 au mois d'avril 1909. Pendant cette période, nous avons vu à plusieurs reprises *Sp. Obermeieri* s'exalter, pour s'atténuer bientôt après; l'évolution de la maladie expérimentale subissait une métamorphose parallèle : au type aigu rapidement mortel succédait un type continu, que caractérisaient à la fois une longue incubation et l'absence des crises. Nous avons relaté, dans tous ses détails, l'histoire de notre spirochète dans le rapport que nous avons présenté récemment au Congrès de Pathologie Comparée.

En résumé, l'évolution des spirochétoses expérimentales dépend, avant tout, de la dose inoculée. Une forte dose de virus donne aux animaux une maladie très brève, dont l'incubation est courte et la terminaison mortelle. Une dose moyenne détermine une infection dont l'incubation est plus longue et l'issue plus rarement fatale : les crises et les rechutes sont alors nombreuses. Une très faible dose de virus provoque une maladie qui, précédée d'une incubation très longue, guérit toujours et n'offre souvent ni crise, ni rechute. D'autre part, en modifiant l'activité du virus ou en choisissant des animaux plus ou moins sensibles, on obtient une série de tableaux morbides identiques à ceux que nous venons de tracer. Les crises et les rechutes n'appartiennent donc pas nécessairement à l'histoire de la fièvre récurrente du rat : elles peuvent se montrer ou disparaître, suivant les conditions où les expériences sont instituées.

Auto-agglutination des hématies dans la spirochétose expérimentale
(n° 46).

J'ai déjà, dans cet exposé, résumé mes recherches sur l'auto-agglutination des hématies dans les infections dues à *Piroplasma canis*. J'ai montré que, chez les chiens inoculés avec ce virus, le réaction est constante, mais n'acquiert jamais une très grande

intensité. Il en est tout autrement pour les spirochétoses expérimentales : nous ne connaissons aucune maladie, dans laquelle on puisse voir aussi nettement les globules rouges cesser de se disposer « en piles », pour se grouper en volumineux amas compacts.

J'ai recherché l'auto-agglutination dans soixante-seize expériences et, chez tous mes animaux, je me suis astreint à en suivre jour par jour l'évolution pour en noter les moindres variations.

L'auto-agglutination des globules rouges précède, dans la moitié des cas, l'apparition des spirochètes dans le sang, mais elle n'atteint son maximum qu'au moment où la maladie arrive à son apogée. Il existe, d'ailleurs, une relation étroite entre la netteté de l'agglutination et l'intensité de l'infection parasitaire : la durée de la réaction est courte dans les formes aiguës ; elle est longue dans les formes prolongées ou continues de la spirochétose.

J'ai montré également que le phénomène est influencé par l'apparition de la crise; il s'efface au moment où celle-ci se montre; mais, par contre, lorsque la crise doit être bientôt suivie d'une rechute, l'auto-agglutination n'est pas modifiée par la disparition des spirochètes.

La marche du phénomène n'affecte pas toujours la même allure. Dans un premier groupe, j'ai classé les cas où l'auto-agglutination des hématies fut observée pendant toute la durée de la maladie. Dans une deuxième catégorie, se sont rangées les infections où la réaction se montra, puis disparut tour à tour.

J'ai, enfin, signalé l'absence du phénomène chez les petits nés de femelles dont le sang présentait, pourtant, une auto-agglutination très nette. J'ai, d'autre part, complété mes recherches par l'étude des modifications que subit la réaction, lorsque les animaux sont traités par l'arséno-phénylglycine.

Spirochètes de la syphilis et du pian.

J'analyserai dans le même paragraphe mes travaux sur la syphilis et mes études sur le pian. Quoique le pian mérite seul, à proprement parler, de figurer ici, la parenté des deux spirochétoses est si étroite qu'il est nécessaire de les rapprocher l'une

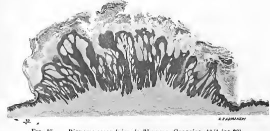


FIG. 35. — *Pianome secondaire de l'homme.* Grossiss. 10/1 (n° 39).
On reconnaît à ce faible grossissement l'hypertrophie caractéristique des papilles du derme.

de l'autre. Au surplus, ce sont mes études sur *Spirochæte pallida* qui m'ont conduit à faire des expériences sur *Spirochæte pertenuis*.

Études sur *Spirochæte pallida*
(nos 51, 52 et 53).

Mes premières recherches sur les infections dues à *Spirochæte pallida* ont été entreprises peu de temps après que Schaudinn et Hoffmann eurent fait connaître l'agent pathogène de la

syphilis. Les études, que j'ai poursuivies dès ce moment, ont contribué en quelque mesure à démontrer la spécificité du parasite qui venait d'être décrit; j'ai, en effet, décelé *Spirochæte pallida* dans le sang des syphilitiques atteints de lésions secondaires, et je l'ai trouvé dans le placenta des fœtus frappés par la syphilis congénitale.

Existence de *Spirochæte pallida* dans le sang. — Pour déceler le spirochète dans le sang des sujets atteints de syphilis secondaire, j'ai suivi la technique que j'avais préconisée pour la recherche du bacille du Koch dans le même milieu. Dix centimètres cubes de sang sont prélevés dans une veine du pli du coude. Ce sang est réparti sans retard entre deux flacons contenant chacun 100 grammes d'eau distillée stérilisée; l'hémolyse des globules rouges se produit aussitôt et, si la manipulation est faite rapidement et avec soin, aucun coagulum fibrineux n'apparaît. Le mélange est transvasé dans des tubes cylindro-coniques d'une capacité de 30 cm^3, puis est soumis à la centrifugation : le culot ainsi obtenu est étalé sur une lame, et la préparation, après dessiccation, est fixée par l'alcool-éther.

La coloration des spirochètes, après cette longue manipulation, nous a semblé se faire assez mal par le bleu de Giemsa. Aussi avons-nous eu recours, soit à l'imprégnation par le nitrate d'argent avec réduction par l'acide gallique, soit à la coloration par l'hématoxyline au fer, suivant la technique de Heidenhain.

En employant ces méthodes, nous avons trouvé le spirochète dans le sang de plusieurs sujets atteints de syphilis secondaire. Notre constatation, qui est venue s'ajouter à des faits observés grâce à l'emploi d'autres procédés, a contribué à démontrer la valeur pathogène de *Spirochæte pallida* et a expliqué pourquoi le sang des sujets atteints de syphilis secondaire est virulent.

Présence de *Spirochæte pallida* dans le placenta. — La recherche de *Spirochæte pallida* dans le tissu placentaire présentait un très grand intérêt. Puisque la syphilis se transmet de la mère au fœtus, il était impossible que l'agent présumé de la

maladie ne se retrouvât pas dans l'organe interposé entre les tissus maternels et fœtaux. La découverte des spirochètes, dans les lacs sanguins maternels et dans les villosités fœtales, devait, d'ailleurs, d'autant mieux contribuer à démontrer la valeur pathogène du parasite, que ces milieux demeurent toujours stériles à l'état normal.

C'est en suivant la technique de Levaditi (imprégnation des

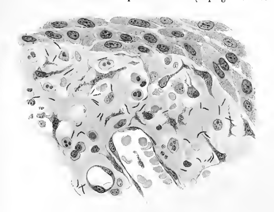


Fig. 36. — Spirochæte pertenuis *dans un pianome secondaire* (*Imprégnation par l'argent*; *réduction par la pyridine*). Grossiss. 750/1 (n° 39).

Les spirochètes flottent dans l'exsudat qui s'est formé au-dessous de l'épiderme.

tissus par le nitrate d'argent et réduction par l'acide pyrogallique) que j'ai pu découvrir *Spirochæte pallida* dans le tissu placentaire. Mes plus belles figures ont été trouvées dans des villosités nécrosées, où les spirochètes étaient groupés par petits amas; mais j'ai aussi décelé sans peine, avec M. Brindeau, l'agent pathogène de la syphilis dans les tuniques des vaisseaux épaissis, ainsi que dans les infarctus périvillositaires.

Dans une nouvelle étude, entreprise peu de temps après cette première recherche, je me suis efforcé de savoir comment les spirochètes peuvent passer des tissus fœtaux dans les tissus maternels. Il est, en effet, fréquent, comme je l'ai démontré et comme l'ont vu aussi Wallich et Levaditi, de rencontrer de nombreux spirochètes dans les couches superficielles de la caduque et dans le protoplasma même des cellules déciduales.

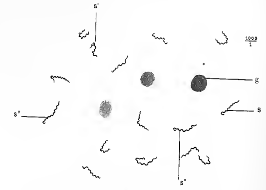


FIG. 37. — *Frottis d'une lésion planique de l'homme (Fixation par l'alcool-éther; coloration par le liquide de Giemsa).* Grossiss. 1.000/1 (n° 49).

g, hématies; *s*, *s"*, spirochètes régulièrement ondulés; *s'*, spirochète à ondulations irrégulières.

Ces parasites, qui proviennent des viscères fœtaux, véritables milieux de culture vivants, arrivent parfois à l'organisme maternel par l'intermédiaire des infarctus fibrineux périvillositaires. Mais, plus souvent, ils sont apportés par les cellules de Langhans qui, dès le début de la grossesse, prolifèrent à la surface des villosités et viennent aborder la caduque pour en remanier la couche superficielle (nos 86, 87, 100 et 101).

Le pian et son spirochète
(nos 39, 49 et 50).

J'ai rapidement résumé mes recherches sur la syphilis pour montrer comment j'ai été amené et préparé à étudier le pian.



Fig. 38. — *Chancre pianique du chimpanzé* (no 49).
L'inoculation du virus humain a provoqué l'apparition d'une lésion bilatérale de la région sourcilière.

Cette affection tropicale, analogue à la syphilis, est due à un organisme très proche de celui que Schaudinn a découvert. Mais, tandis que la syphilis est répandue dans le monde entier, le pian possède un domaine qui, pour si étendu qu'il soit, n'en reste pas moins nettement cantonné. Il est limité aux régions tropicales

de l'Afrique, au sud de l'Asie, à l'Amérique du Sud, à l'Océanie.

Le pian n'est, d'ailleurs, pas une infection dont on saurait se désintéresser. Le domaine colonial de la France comprend des régions où la maladie est fréquemment observée (Indo-Chine, Côte-d'Ivoire, Haut-Sénégal-Niger, Congo). Les indigènes de ces pays sont cruellement frappés par le pian, et les Européens eux-mêmes n'échappent pas à cette spirochétose : le virus pianique, étudié par moi, avait été, en effet, introduit en France par un sujet qui avait résidé dans le Haut-Congo.

Le spirochète du pian venait d'être découvert par Castellani, et son étude se poursuivait dans les régions d'origine de la maladie, lorsque j'ai pu isoler à mon tour le parasite et entreprendre, avec Levaditi, l'étude de ses caractères morphologiques et biologiques.

Nous avons pu décrire le spirochète d'après les frottis préparés avec la sérosité abondante qui s'écoule des pianomes secondaires, lorsqu'on en abrase la croûte ou lorsqu'on en scarifie la surface. Dans toutes nos préparations, nous avons retrouvé le spirochète de Castellani avec tous ses caractères. Nous l'avons observé, aussi facilement, d'ailleurs, dans les chancres pianiques que nous avons obtenus sur le chimpanzé. Il nous a donc été facile de comparer les caractères morphologiques de *Spirochæte pertenuis* et de *Spirochæte pallida*, de l'agent pathogène du pian et de celui de la syphilis.

Les deux parasites se colorent de la même façon, mais *Spirochæte pertenuis* présente des tours de spire moins réguliers et, souvent même, est complètement déroulé; il n'est pas rare, au surplus, de voir ses extrémités se contourner en boucle. Les caractères différentiels de l'agent pathogène du pian disparaissent, d'ailleurs, lorsque l'on colore les frottis par la méthode de Lœffler.

Nous avons étudié à l'ultra-microscope le virus prélevé sur l'un de nos chimpanzés. Le spirochète du pian nous a paru un peu plus gros que celui de la syphilis et ses ondulations se sont montrées plus lâches; nous avons encore observé que *Spirochæte pertenuis* est animé de mouvements latéraux en coups de fouet et ne présente que de faibles mouvements de propulsion.

L'étude expérimentale de notre virus a été faite dans le laboratoire de M. Metchnikoff. Nous avons constaté que le pian est transmissible au chimpanzé. Après une incubation, dont la durée varie de vingt-quatre à cinquante-deux jours, apparaît la lésion primitive. Elle se montre sous l'aspect d'une ulcération granuleuse et bourgeonnante, dont la surface, limitée par des bords polycycliques, est recouverte par une croûte très épaisse. Jamais

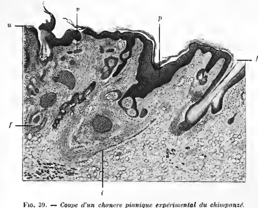


Fig. 39. — *Coupe d'un chancre pianique expérimental du chimpanzé.* Grossiss. 50/1 (nº 49).

u, extrémité de l'ulcération; *fp*, follicule pileux; *p*, épiderme hypertrophié; *f*, foyer d'infiltration à mononucléaires; *i*, traînée inflammatoire; *v*, vaisseaux dilatés.

nous n'avons pu parvenir à observer des lésions pianiques secondaires ; mais, jamais aussi, nous n'avons pu conserver en vie nos animaux pendant plus de quelques semaines.

Nous avons, de plus, réussi à inoculer le virus pianique à des singes inférieurs (*Macacus cynomolgus*), quoique la réceptivité de ces animaux ne soit pas aussi grande que celle des singes anthropoïdes. Les lésions, moins développées et moins caracté-

ristiques que celles du chimpanzé, contenaient encore un grand nombre de spirochètes.

L'étude histologique du chancre pianique du chimpanzé nous a montré que sa structure, bien différente de celle du chancre syphilitique expérimental, se rapprochait de celle des pianomes humains. On constatait, aussi bien sous la croûte qui masquait l'ulcération qu'à la périphérie de la lésion, une hypertrophie très accentuée de la couche de Malpighi. Au pourtour du chancre, le derme avait proliféré, en formant, par l'allongement de ses papilles, une sorte de papillome tout à fait caractéristique. L'infiltration du derme n'était pas constituée, comme dans le chancre syphilitique expérimental, par des leucocytes mononucléaires et des plasmazellen, groupés d'une façon prédominante au pourtour des vaisseaux; mais on constatait l'afflux de nombreux globules blancs polynucléaires, qui formaient même sur certains points de véritables petits abcès miliaires.

L'imprégnation des coupes par la méthode argentique nous a permis d'étudier la répartition des spirochètes dans les tissus. Nous les avons vus se grouper en colonies abondantes au-dessous de la croûte qui recouvrait l'ulcération et nous les avons facilement décelés dans les petits abcès miliaires qui infiltraient le derme. En résumé, les parasites affectaient une topographie bien différente de celle que l'on a coutume de relever pour *Spirochæte pallida*, dans les lésions de la syphilis expérimentale.

Pian et syphilis. — Le pian et la syphilis constituent-ils une même espèce morbide, ou les deux affections sont-elles tout à fait différentes? La question est d'autant plus intéressante qu'à mesure que progresse l'étude du pian, son étroite parenté avec la syphilis se révèle davantage. Entre le spirochète du pian et celui de la syphilis existent des ressemblances incontestables, et on a peine à trouver quelques caractères accessoires qui permettent de différencier les deux parasites; encore faut-il reconnaître d'ailleurs que, sur une même préparation, nombreux sont les spirochètes du pian qui affectent une morphologie identique à celle de *Spirochæte pallida*. Inoculé au singe, le spirochète du

pian donne un chancre dont l'aspect est remarquable, mais peu caractéristique : une étude histologique attentive permet, seule, comme nous l'avons montré, de distinguer les lésions expérimentales du pian de celles de la syphilis.

L'inoculation du pian aux animaux immunisés contre la syphilis a fourni des résultats bien différents aux divers expéri-

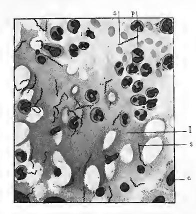


Fig. 40. — Spirochæte pertenuis *dans un foyer d'infiltration situé dans la profondeur d'un chancre pianique (chancre expérimental du chimpanzé; imprégnation par l'argent; réduction par la pyridine).* Grossiss. 1000/1 (n° 49).

I, exsudat coagulé; *c*, leucocytes mononucléaires; *p*, leucocytes polynucléaires; *s*, spirochète du pian.

mentateurs qui l'ont tentée. Pour notre part, nous n'avons jamais pu transmettre le pian aux singes guéris de la syphilis : le virus que nous avons employé (virus africain) était donc uni par une étroite parenté avec le virus syphilitique. Il faut toutefois ajouter que les expériences faites par d'autres auteurs (Neisser et Castellani), à l'aide du virus asiatique, ont donné des résultats qui diffèrent des nôtres.

Ce court résumé de nos recherches permet de voir combien il est difficile d'établir actuellement d'une façon précise et définitive les rapports qui existent entre le spirochète du pian et celui de la syphilis. Pour notre part, nous considérons que les caractères nosologiques et microbiologiques du pian et de la

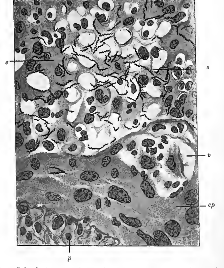


Fig. 41. — Spirochæte pertenuis *dans la partie superficielle d'un chancre pianique (chancre expérimental du chimpanzé ; imprégnation par l'argent; réduction par la pyridine).* Grossiss. 1000/1 (nº 49).

e, exsudat riche en leucocytes; *ep*, épiderme avec *v*, vésicule épidermique contenant des leucocytes détruits; *p*, papille; *s*, spirochètes de pian.

syphilis ne permettent pas d'identifier ces deux affections : elles constituent deux variétés d'une espèce unique, à la façon, pourrait-on dire, des diverses fièvres récurrentes. Il semble, en effet,

que les agents pathogènes du pian et de la syphilis dérivent d'une souche commune et résultent de l'adaptation d'une même espèce de parasites à des conditions biologiques différentes. Le mode de transmission de la maladie, la race des sujets réceptifs, le climat même où se développaient les infections, sont parvenus sans doute à déterminer peu à peu des transformations morphologiques du spirochète ainsi que des modifications de son activité pathogène.

L'étude des spirochétoses septicémiques m'a conduit à des considérations analogues. Dans un rapport présenté récemment au Congrès de Pathologie Comparée, j'ai revisé les documents qui autorisent à ranger dans des groupes différents les spirochètes des fièvres récurrentes d'Europe, d'Afrique, d'Asie, d'Amérique. Les méthodes biologiques permettent, sans doute, de distinguer *Sp. Obermeieri* de *Sp. Duttoni*, de *Sp. Carteri* et de *Sp. Novyi*; mais ces divers parasites ne me paraissent pas appartenir à des espèces distinctes. Ce sont des variétés qui se sont peu à peu constituées dans les diverses régions tropicales où *Sp. recurrentis* s'est trouvé introduit. Les spirochètes des fièvres récurrentes possèdent une remarquable plasticité, aussi conçoit-on sans difficulté que leur adaptation aux conditions biologiques, propres à certaines régions, puisse déterminer l'apparition de variétés nouvelles.

CHAPITRE VI

RECHERCHES SUR LES PARASITES OBSERVÉS DANS LES RÉGIONS TROPICALES

54. **Développement et morphologie des embryons de *Filaria Loa*.** *Soc. de Path. Exot.*, 13 décembre 1911, t. IV, p. 710.

55. **La valeur de l'éosinophilie chez les malades porteurs de *Filaria loa*** (en collaboration avec M. Parvu). *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, novembre 1909.

56. **Lésions du foie dans les schistosomiases humaines** (en collaboration avec M. Letulle). *Soc. de Path. Exot.*, 10 novembre 1909, t. II, p. 538

57. **Recherches sur le pouvoir phagocytaire des polynucléaires éosinophiles** (en collaboration avec M. Parvu). *Soc. de Biol.*, 3 avril 1909, t. LXVI, p. 574.

58. **Traitement de l'ankylostomiase.** *Congrès de la British med. Assoc.* Sheffield, juillet 1908.

59. **Nouvelle observation de *Filaria loa*** (en collaboration avec M. Wurtz). *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1907, t. IV, p. 63 et *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, n° 4, juillet 1907.

60. **L'éosinophilie chez les malades atteints de *Filaria loa*.** *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1907, t. IV, p. 129.

61. **Un cas de chylurie filarienne, cyto-disgnostic des urines.** *Soc. anat.*, novembre 1906.

62. **Un cas de cachexie bothriocéphalique.** In *Clinique et Laboratoire de l'Hôtel-Dieu.* Masson, éditeur, 1906.

63. **Fréquence de l'ankylostomiase au Congo français.** *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1906, t. III, p. 69.

J'ai consacré une série d'études aux parasites tropicaux ; j'ai en particulier décrit les lésions dues aux *Schistosomum* et à *Filaria loa*. Quoique cet exposé soit surtout consacré à l'analyse de ceux de mes travaux qui ont trait à la protistologie, je résumerai brièvement quelques-unes de ces recherches.

Lésions du foie dans les schistosomiases humaines
(nº 56).

Les deux variétés de *Schistosomum* parasites de l'homme, *Sch. hæmatobium* et *Sch. japonicum*, possèdent la propriété d'essaimer leurs œufs dans le parenchyme hépatique, où ils amènent la formation de lésions spécifiques. Mais, dans la bilharziose égyptienne, les altérations du foie sont sinon rares, du moins discrètes et même minimes; la schistosomiase japonaise cause, au contraire, d'une façon constante une hépatite parasitaire des plus accentuées, dont l'évolution impose à la maladie ses symptômes principaux. La comparaison de ces deux types de lésions montre, une fois de plus, que deux parasites, appartenant au même genre, mais à une autre espèce, peuvent provoquer dans le même organe des altérations bien différentes : on parvient souvent à distinguer les parasites par les réactions biologiques qu'ils déterminent aussi bien que par leurs caractères morphologiques eux-mêmes.



Fig. 4. 2— *Œuf de* Schistosomum hæmatobium *dans la sous-muqueuse intestinale.* Grossiss. 300/1.

Schistosomum hæmatobium. — Les lésions hépatiques, qu'amène parfois le développement de ce parasite, sont si discrètes qu'elles ont longtemps passé inaperçues : une recherche méthodique peut seule, en effet, permettre de découvrir les nodules inflammatoires et les placards cirrhotiques qui les caractérisent.

Les nodules, peu nombreux et peu volumineux, sont semés au

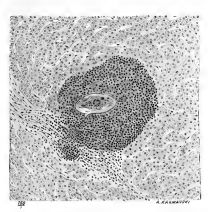


Fig. 43. — *Nodule parasitaire du foie* (Schistosomum hæmatobium). Grossiss. 160/1.

Au centre de la préparation, on voit un œuf entouré d'un nodule leucocytaire, le tissu hépatique a conservé son apparence normale, mais contient pourtant une bande fibreuse située au-dessous et à gauche du nodule.

hasard au milieu du parenchyme hépatique ; ils sont constitués par une agglomération de leucocytes mononucléaires, qui refoulent les trabécules hépatiques pour se substituer à elles. Le centre de chaque nodule est occupé par un œuf, bien reconnaissable à ses dimensions, à sa forme ovalaire, à son éperon latéral et à son miracidium. Les placards cirrhotiques sont rares; toujours assez larges, ils prennent sur les coupes une dispo-



Fig. 44. — *Placard fibreux du foie* (*Schistosomiase égyptienne*). Grossiss. 7/1.

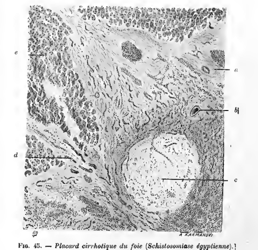


Fig. 45. — *Placard cirrhotique du foie* (*Schistosomiase égyptienne*). Grossiss. 60/1.

a, tissu fibreux; *b*, œuf de *Schistosomum hæmatobium*; *c*, nodule parasitaire entièrement sclérosé; *d*, pseudo-canalicule biliaire; *e*, trabécules hépatiques.

sition circulaire. Leur structure est complexe : ils sont formés à la fois par des lésions nodulaires périparasitaires et par un épaississement fibreux de l'espace porte, aux dépens duquel ils se sont développés.

Les lésions nodulaires périparasitaires se groupent assez régulièrement au voisinage de la veine porte. Leur aspect varie suivant leur degré d'ancienneté. Vieux, le nodule est constitué par des lames conjonctives disposées autour d'un œuf de bilharzia, et la lésion, ainsi formée, est très pauvre en éléments cellulaires. Récent, le nodule parasitaire possède encore à son centre, autour de l'œuf bien conservé ou mortifié, un amas de leucocytes désagrégés ; parfois même, une ou deux volumineuses cellules géantes s'appliquent contre l'enveloppe chitineuse de l'œuf.

Autour de ce nodule et dans le reste de l'étendue de l'espace porte s'est développé un tissu scléreux, où s'incrustent de rares œufs de bilharzia intacts ou évacués ; aucune réaction leucocytaire ne s'est produite à leur voisinage. Le placard cirrhotique ainsi formé est dense et riche en fibres élastiques ; son tissu s'épaissit encore au pourtour de l'artère hépatique et de la veine porte, qui peuvent être atteintes d'endovascularite sténosante. De nombreux capillaires sanguins se reconnaissent dans les tissus sclérosés de l'espace porte ; les pseudo-canalicules biliaires y sont rares et ne s'observent qu'au voisinage du tissu hépatique. Le placard cirrhotique est souvent, enfin, sillonné de nombreuses fusées leucocytaires.

Schistosomum japonicum. — La glande hépatique bourrée d'œufs est volumineuse, entourée d'une capsule très épaissie, et nettement cirrhosée.

Les lésions du foie nous ont paru résulter de la combinaison, en proportions variables, de quatre altérations élémentaires différentes.

L'œuf du Schistosomum peut s'emboliser dans un capillaire sanguin et y demeurer fixé entre deux trabécules hépatiques, sans qu'aucune réaction leucocytaire se produise à son niveau. L'œuf de *Schistosomum japonicum* apparaît alors avec

tous ces caractères : plus petit que celui de *Schistosomum hæmatobium*, dépourvu d'éperon, il est constitué par une coque mince, enveloppant un miracidium, dont on distingue facilement les portions constitutives.

Plus souvent, l'œuf s'entoure d'un nodule parasitaire ; à son contact se disposent un certain nombre de cellules géantes, entre lesquelles s'étale une matière amorphe, vivement colorable. Au pourtour de cette couronne de cellules géantes, le tissu hépatique est remplacé par un gros nodule inflammatoire, formé de

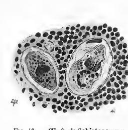


Fig. 46. — *Œufs de* Schistosomum japonicum *dans un ganglion.* Grossiss. 300/1.



Fig. 47. — *Œufs de* Schistosomum japonicum *dans une travée fibreuse du foie.* Grossiss. 300/1.

leucocytes mononucléaires. A un degré plus avancé, le nodule se sclérose et tend à enkyster l'œuf ; les cellules géantes disparaissent, ainsi que toute matière vitreuse intercalaire ; en général, dans ces cas, l'œuf est en totalité calcifié. A une période plus tardive encore, la sclérose du nodule devient complète, et l'œuf est compris dans un placard fibreux très pauvre en cellules à son centre, mais environné encore de globules blancs à sa périphérie.

La cirrhose causée par *Schistosomum japonicum* est toujours très étendue ; elle est caractérisée, d'une part, par la formation de bandes de tissu fibreux qui rayonnent autour des espaces

portes et, d'autre part, par l'existence de petits îlots cirrhotiques, semés au hasard dans la glande hépatique.

Les bandes scléreuses périportales se présentent sous l'aspect de longues travées, minces et irrégulières ; elles sont constituées par un tissu conjonctif très dense, pourvu d'abondantes fibres élastiques. Ces travées, toujours plus pauvres à leur centre en éléments cellulaires et en pseudo-canalicules biliaires, sont sur leurs

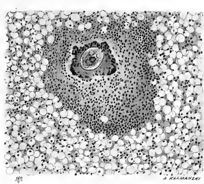


Fig. 48. — *Nodule parasitaire du foie* (Schistosomum japonicum). Grossiss. 160/1.

L'œuf de *Schistosomum japonicum* est englobé dans une énorme cellule géante, elle-même environnée d'un nodule leucocytaire en voie de transformation fibreuse; le tissu hépatique est atteint de dégénérescence graisseuse.

confins parsemées de nombreux leucocytes mononucléaires auxquels se mêlent parfois quelques cellules géantes périparasitaires. Les artères hépatiques, qui accompagnent les bandes cirrhotiques, sont toujours perméables, mais le tissu élastique de leur paroi est souvent très épaissi. Les grosses veines portes sont fréquemment atteintes d'endophlébite chronique et montrent une hypergenèse très accusée de leurs fibres élastiques. Les capillaires sangnins sont distendus et gorgés de sang. Les œufs

de Schistosomum, très nombreux, sont semés au hasard dans la travée cirrhotique; ils sont le plus souvent directement en contact avec le tissu fibreux de l'espace porte, mais ils sont quelquefois pourtant environnés de nodules leucocytaires.

Les îlots cirrhotiques possèdent souvent une forme arrondie.

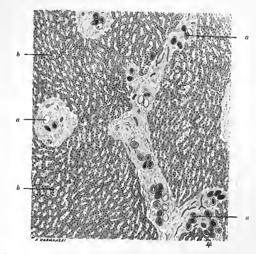


Fig. 49. — *Lésions cirrhotiques du foie (Schistosomiase japonaise).* Grossiss. 60/1.

a, a, a, œufs de *Schistosomum japonicum* intacts, vides ou calcifiés; *b, b,* trabécules hépatiques. Le coupe montre à la fois des nodules fibreux et des bandes cirrhotiques.

Peu volumineux, ils se disséminent au hasard dans le parenchyme hépatique et ne contiennent ni veine porte, ni veine sus-hépatique; ils se composent d'un tissu conjonctif dense et riche en fibres élastiques, parsemé d'œufs vivants ou calcifiés, autour desquels ne se produit aucun afflux leucocytaire.

La coque fibreuse, souvent très épaisse, qui entoure le foie, est formée de lames parallèles d'un tissu conjonctif hyalin, et vasculaire, au milieu duquel se distribuent de volumineux amas d'œufs calcifiés.

Les deux affections (hépatites à *Sch. hæmatobium*, hépatites à *Sch. japonicum*) comprennent donc un certain nombre d'altérations identiques. Les caractères communs aux deux infections sont les suivants : formation de nodules parasitaires par accumulation de leucocytes mononucléaires et de cellules géantes au contact des œufs encore vivants ou déjà morts ; organisation fibroïde plus ou moins rapide des nodules ; développement d'un tissu de sclérose élastigène au voisinage des parasites ; endovascularite sténosante des vaisseaux sanguins du foie ; intégrité constante des canaux biliaires.

Les caractères différentiels, qui permettent d'opposer l'une à l'autre les deux hépatites parasitaires, ont été brièvement résumés par M. Letulle et par moi. Les nodules parasitaires, toujours rares dans la *schistosomiase égyptienne*, montrent une mononucléose plus abondante ; ils subissent une transformation fibroïde plus rapide ; enfin, les cellules géantes périparasitaires y sont exceptionnelles. Dans la *schistosomiase japonaise*, des œufs libres apparaissent souvent dans la lumière des capillaires hépatiques distendus ; l'abondance des nodules parasitaires est fréquemment extrême et la mononucléose y est moins abondante ; les cellules géantes forment aux œufs d'épaisses couronnes, et la substance qui s'intercale entre elles prend un aspect caséeux très remarquable.

La cirrhose hépatique parasitaire offre, elle aussi, quelques traits spéciaux dans chacune des deux infections.

Dans la *schistosomiase égyptienne*, le tissu fibreux se dispose en placards polycycliques, formés par la confluence de plusieurs nodules parasitaires ; les œufs, qui s'incrustent dans ces régions, sont rarement libres, mais sont plus souvent enkystés chacun au centre d'une nappe scléreuse.

Au contraire, la *schistosomiase japonaise* détermine la forma-

tion dans le parenchyme hépatique de larges travées fibroïdes, reliées les unes aux autres. Les œufs s'y rencontrent en quantité considérable : ils s'y montrent libres ou entourés de nombreuses cellules géantes.

Recherches sur *Filaria loa*

(n°s 54, 57, 59 et 60).

Cette filaire se voit très fréquemment chez les blancs qui ont séjourné, pendant quelque temps, dans l'Afrique Équatoriale. L'examen de 140 sujets ne m'a pas permis de trouver

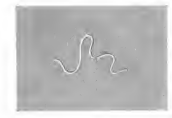


Fig. 50. — Filaria loa *adulte, grandeur naturelle* (n° 57).

moins de 110 cas d'infection par *Filaria loa*, c'est-à-dire que la maladie frappe près de 80 p. 100 de la population européenne du Congo. Nous avons consacré une série de mémoires à la description des infections dues à *Filaria loa*, à l'étude des embryons de *Filaria loa*, à l'anatomie pathologique des lésions provoquées par la filaire, à l'éosinophilie des sujets parasités; enfin nous avons insisté sur l'importance biologique des modifications du sang qui se produisent toujours chez les malades porteurs de la filaire.

Développement et morphologie des embryons de *Filaria loa* (n° 54).

J'ai pu suivre pas à pas le développement de *Filaria loa*. Dans un mémoire consacré à cette question, j'ai décrit l'évolu-

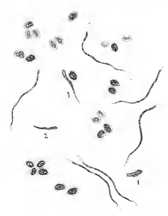


Fig. 51. — *Œufs et embryons de* Filaria loa. Grossiss. 100/1 (n° 54).
1, 2, 3, transformation de l'œuf en embryon;
six embryons de *Filaria loa* sont arrivés à leur complet développement.

tion de l'œuf, dont j'ai fourni de nombreuses mensurations ; j'ai montré comment l'embryon se transforme en microfilaire; j'ai fait voir, enfin, comment la gaine de celle-ci se constitue aux dépens de la coque de l'œuf.

Dans une seconde partie du même travail, j'ai précisé la morphologie des embryons de *Filaria loa*. Ma description a été faite d'après des embryons encore vivants et animés de mouvements

actifs, d'après des embryons colorés par le neutralroth, enfin d'après des préparations sèches, fixées et colorées suivant la technique de Fülleborn. Ces documents apportent de nouveaux arguments en faveur de l'identification des embryons de *Filaria loa* avec *Microfilaria diurna*.

Étude histologique des lésions déterminées par *Filaria loa*
(nos 57 et 59).

Sous le nom de *Calabar Swellings*, on a décrit des tuméfactions partielles des membres que l'on observe chez les sujets

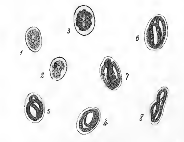


Fig. 52. — Œufs de Filaria loa. Grossiss. 300/1 (no 54).
1, 2, 3, œuf non embryonné; 4, 5, 6, œuf embryonné; 7, 8, œufs dont l'embryon commence à se déplier.

ayant résidé dans différentes régions de l'Afrique Occidentale, ainsi que dans l'Afrique Centrale et le bassin du Haut-Congo. J'ai proposé de désigner ces lésions par le terme d'œdèmes éosinophiliques en plaques.

Il s'agit, en effet, d'un œdème qui siège en partie dans le tissu cellulaire sous-cutané, mais qui est toujours prédominant sous les aponévroses, entre celles-ci et les muscles. Le réseau conjonctif, dans lequel l'exsudat s'infiltre, est formé de fibres conjonctives

dissociées et de volumineuses cellules polygonales pourvues de longs prolongements anastomotiques. Le protoplasma de ces éléments est vésiculeux et parfois finement réticulé. Leur noyau est toujours très hypertrophié : tantôt ovoïde et tantôt arrondi, il mesure de 8 μ à 14 μ. Parfois ces cellules conjonctives prennent l'apparence de cellules géantes : elles possèdent alors jusqu'à 38 μ de diamètre et, à leur périphérie, se disposent six à huit

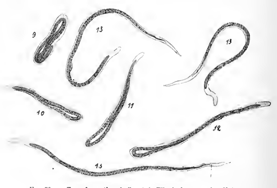


FIG. 53. — *Transformation de l'œuf de* Filaria loa *en microfilaire.* Grossiss. 300/1 (n° 54).

9, 10, 11, 12, œufs dont la coque se transforme en gaine, tandis que l'embryon se déroule; 12, embryon complètement développé.

gros noyaux. Le tissu qui environne tous ces éléments est sillonné de capillaires et de vaisseaux lymphatiques, distendus par une sérosité abondante.

Les mailles du tissu conjonctif, ainsi transformé, sont remplies d'un liquide œdémateux où flottent des leucocytes éosinophiles, des globules rouges, des macrophages et des cellules granuleuses d'Ehrlich. Les leucocytes éosinophiles, qui sont les plus intéressants de tous ces éléments, forment, en certains points, des amas si serrés qu'à peine voit-on s'interposer entre

eux quelques globules rouges. Ces éosinophiles présentent l'aspect des cellules acidophiles habituelles du sang : la plupart d'entre eux sont arrondis; leurs granulations offrent les caractères les plus typiques et leur noyau, riche en chromatine, possède une forme classique. Mais à côté de ces éléments s'en trouvent d'autres plus volumineux, dont le noyau, très pâle, est arrondi, tandis que leur protoplasma est semé de gros grains acidophiles : ce sont, incontestablement, des mononucléaires éosinophiles. Toutes les formes de transition existent, d'ailleurs, entre ces deux variétés de globules blancs éosinophiles : on peut voir, en effet, le noyau des mononucléaires se rétracter, s'incurver et devenir plus homogène, tandis que le volume de l'élément diminue et que les granulations s'y entassent en plus grand nombre.

Enfin, sur certains points, on trouve des polynucléaires éosinophiles qui subissent des altérations très marquées : leurs contours deviennent irréguliers; puis ils éclatent, en mettant en liberté leurs granulations. Le nombre des polynucléaires éosinophiles, ainsi désagrégés, est parfois si considérable que le tissu œdémateux, sur une large étendue, se montre parsemé de grains réfringents qui seront, d'ailleurs, bientôt absorbés par de volumineux macrophages.

Fig. 54. — *Embryon de Filaria loa.* Grossiss. 500/1 (n° 54).

En résumé, on est donc autorisé à admettre que des polynucléaires éosinophiles se forment dans le tissu conjonctif qui, sous l'action des substances toxiques sécrétées par *Filaria loa*, devient le siège des placards œdémateux que l'on désigne sous le nom de *Calabar Swellings*.

Éosinophilie chez les sujets infectés par ***Filaria loa***
(nos 53 et 60).

En dehors des poussées œdémateuses, la proportion des éosinophiles, contenus dans le sang des sujets infectés par *Filaria*

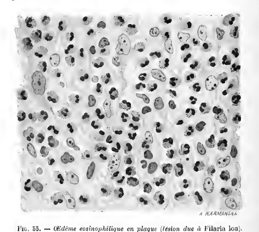


FIG. 55. — *Œdème eosinophilique en plaque (lésion due à* Filaria loa*)*. Grossiss. 750/1 (no 55).

Dans les mailles du tissu conjonctif, des leucocytes éosinophiles se sont accumulés en nombre considérable. Quelques-uns de ces éléments ne possèdent qu'un noyau; d'autres sont en voie de désintégration.

loa, varie entre 24 et 54 p. 100. Le taux de cette éosinophilie n'est d'ailleurs pas constant et je l'ai vu, sans cause apparente, varier d'un quart environ. L'association de l'ankylostomiase à la filariose ne m'a pas semblé déterminer une exagération plus marquée du nombre des leucocytes acidophiles.

Au moment des poussées œdémateuses, la proportion des éosi-

nophiles augmente toujours et atteint 40 à 70 p. 100. L'apparition de ces accidents ne provoque pas, d'ailleurs, toujours chez le même sujet une réaction sanguine identique. J'ai cité une observation dans laquelle on vit trois poussées œdémateuses s'accompagner d'une éosinophilie qui oscilla entre 42 et 62 p. 100.

Chez la plupart de mes sujets, j'ai vu apparaître des mononucléaires éosinophiles. La proportion de ces cellules s'éleva

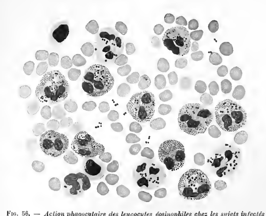


Fig. 56. — *Action phagocytaire des leucocytes éosinophiles chez les sujets infectés par* Filaria loa. Grossiss. 750/1 (n° 55).

Dix polynucléaires éosinophiles ont englobé de cinq à vingt-cinq staphylocoques : ceux-ci, souvent contenus dans des vacuoles, sont en voie de bactériolyse. Trois polynucléaires neutrophiles ont englobé de dix à trente-cinq staphylocoques.

parfois jusqu'à 2 p. 100; l'abondance des mononucléaires éosinophiles ne m'a jamais, au surplus, semblé en relation avec la richesse du sang en polynucléaires éosinophiles.

Il existe un rapport inverse, chez les sujets atteints de *Filaria loa*, entre le nombre des polynucléaires éosinophiles et celui des polynucléaires neutrophiles : peut-être pourrait-on même dire

que la somme des polynucléaires, quelle qu'en soit la variété, demeure à peu près constante. Il importe de noter, enfin, que le nombre des leucocytes, toujours supérieur à 10.000, s'élève parfois jusqu'à 26.000.

L'accentuation de l'éosinophile, au moment où apparaissent les œdèmes, semble bien prouver que des éosinophiles se forment dans le tissu cellulaire sous-cutané, lorsque le parasite s'y arrête. Pour justifier cette hypothèse, j'ai, dans deux cas, pratiqué une ponction exploratrice au niveau de la région où siégeait le *Calabar Swelling* ; j'ai pu ainsi extraire une sérosité sanguinolente bien plus riche en éosinophiles que le sang qui avait été recueilli à la pulpe digitale quelques moments auparavant. En effet, tandis que, dans la circulation générale, la proportion des polynucléaires éosinophiles ne dépassait pas 52 p. 100, elle atteignait 75 p. 100 dans les tissus altérés.

Valeur biologique de l'éosinophilie
(n°s 55 et 57).

Je me suis demandé si les sujets, dont la formule leucocytaire est ainsi modifiée, présentent une résistance moins marquée aux infections microbiennes. On sait, en effet, que la défense contre les bactéries est surtout assurée par les leucocytes polynucléaires ; or, chez les sujets infectés par *Filaria loa*, le nombre de ces éléments est toujours diminué. Je devais donc rechercher si les leucocytes éosinophiles, qui se substituent aux phagocytes, sont aptes à remplir les fonctions de ceux-ci.

Pour faire cette étude, j'ai eu recours, avec M. Parvu, à la technique suivante directement inspirée par la méthode de Wright pour le dosage des opsonines : dix gouttes du sang du sujet sont recueillies dans l'eau citratée à 1,5 p. 100 ; le mélange est centrifugé; puis les globules sont, à deux reprises, lavés dans l'eau physiologique. On prélève alors, dans une pipette de Wright et par quantités égales, des globules blancs du sujet, une émulsion légère de culture de staphylocoque ou de

bacille d'Eberth et enfin du sérum humain normal. Les pipettes sont laissées un quart d'heure à l'étuve à 37°5 et leur contenu sert à faire des préparations qui sont colorées au bleu de Giemsa. Dans tous les cas, j'ai obtenu des figures d'une netteté parfaite : des bacilles et des cocci avaient été absorbés et détruits par les éosinophiles. Mais si le pouvoir phagocytaire des éosino-

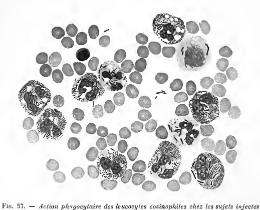


Fig. 57. — *Action phagocytaire des leucocytes éosinophiles chez les sujets injectés par* Filaria loa. Grossiss. 750/1 (n° 55).

Sept polynucléaires éosinophiles ont englobé des bacilles d'Eberth.

philes est incontestable, il m'a toujours, néanmoins, paru rester inférieur à celui des polynucléaires neutrophiles.

En résumé, les globules blancs éosinophiles, si abondants chez les sujets infectés par *Filaria loa*, sont doués d'une activité phagocytaire manifeste et suppléent, dans une certaine mesure, à l'action des polynucléaires neutrophiles. Grâce à cette adaptation si spéciale, la défense de l'organisme se trouve assurée, malgré les perturbations apportées dans la composition du sang par l'existence du parasite.

CHAPITRE VII

ÉTUDES HISTOLOGIQUES SUR DIVERSES INFECTIONS TROPICALES

64. **Au sujet des altérations anatomiques produites par *Toxoplasma cuniculi*** (en collaboration avec M. LAVERAN). *Soc. de Path. Exot.*, 12 mars 1913, t. VI, p. 158.

65. **Précis d'Anatomie pathologique** (en collaboration avec M. LETULLE), t. I, in-12, 940 pages. Masson, éditeur. Paris, 1912.

66. **Histologie des lésions de la peste pulmonaire** (*in* communication de M. BROQUET). *Soc. de Path. comparée*, 12 décembre 1911.

67. **Histologie des abcès dysentériques du cerveau** (*in* H. LEGRAND, **Les abcès dysentériques du cerveau**). *Arch. Prov. de Chir.*, janvier 1912.

68. **Étude histologique du bubon climatérique** (en collaboration avec M. LETULLE). *Soc. de Path. Exot.*, 14 décembre 1910, t. III, p. 755.

69. **Contribution à l'étude du poumon palustre. La sclérose paludéenne du sommet** (en collaboration avec M. LETULLE). *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 4 juillet 1909.

70. **La formule leucocytaire dans la fièvre dengue** (en collaboration avec M. J. A. BUSSIÈRE). *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1909, t. VI, p. 93.

71. **Sclérose paludéenne du sommet du poumon** (en collaboration avec M. Letulle). *Soc. de Path. Exot.*, 11 novembre 1908, t. I, p. 536.

72. **Un nouveau cas d'abcès dysentérique du poumon.** *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1907, t. IV, p. 60.

73. **Un cas d'abcès du poumon, avec amibes dans le pus, consécutif à la dysenterie.** *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1906, t. III, p. 199.

Parmi les infections tropicales, il en est dont la nature précise demeure encore inconnue : l'étude des réactions histologiques et hématologiques qui les caractérisent ne peut être négligée, car elle jette quelque lumière sur leur origine. D'autre part, la connaissance des altérations organiques que provoquent les protozoaires ou les bactéries nous renseigne d'une façon précise sur leur activité biologique : aussi n'ai-je jamais cessé d'associer des travaux anatomo-pathologiques à mes recherches sur la protistologie. J'ai été ainsi conduit à étudier successivement les lésions pulmonaires provoquées par l'hématozoaire du paludisme, la structure des abcès amibiens du eerveau, les caractères des lésions déterminées par *Leishmania tropica* et par *Toxoplasma cuniculi*; j'ai décrit les caractères histologiques de la pneumonie pesteuse et du bubon climatérique; j'ai insisté sur les réactions hématologiques déterminées par la dengue, etc.

Lésions pulmonaires provoquées par l'hématozoaire du paludisme
(n[os] 69 et 71).

Sous l'influence des congestions répétées que provoque parfois l'hématozoaire du paludisme, on voit se développer une cirrhose pulmonaire, qui possède un type tout spécial. Parmi les lésions qui caractérisent cette altération, il en est qui dépendent d'une modification circulatoire du parenchyme pulmonaire; d'autres traduisent un procédé inflammatoire subaigu;

enfin, la présence du pigment mélanique permet de rattacher la sclérose à sa véritable origine.

L'aspect du réseau des capillaires sanguins alvéolaires se transforme : ces vaisseaux atteignent, parfois, un diamètre dix fois plus considérable que celui qu'ils possèdent à l'état normal et forment des sinuosités qui font saillie dans la lumière respiratoire. La paroi alvéolaire, comme tout tissu chroniquement congestionné peut le faire, s'imprègne de pigment ocre, dérivé de

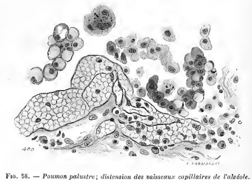


Fig. 58. — *Poumon palustre; distension des vaisseaux capillaires de l'alvéole.* Grossiss. 400/1 (nº 69).

La figure est traversée par un vaisseau, dont la dilatation est extrême. Au-dessus de ce capillaire flottent, dans la cavité alvéolaire, des épithéliums desquamés et des macrophages.

l'hémoglobine des globules rouges. Mais, fait plus important, et bien plus caractéristique, du pigment mélanique paludéen se dépose dans les mailles du tissu interstitiel du poumon ; cette substance, qui possède des réactions histo-chimiques précises, prend l'aspect de granulations inégales, arrondies, très réfringentes, colorées en brun foncé.

Les parois alvéolaires subissent, d'autre part, un processus de sclérose interstitielle systématique : elles sont épaissies, conden-

sées et fibroïdes. Des altérations du même type se retrouvent encore au niveau des cloisons interlobulaires et interacineuses, qui sillonnent de leurs traînées, larges et irrégulières, la totalité du parenchyme respiratoire.

Les colorations électives du tissu élastique démontrent que

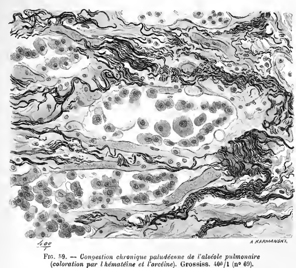


FIG. 59. — *Congestion chronique paludéenne de l'alvéole pulmonaire (coloration par l'hématéine et l'orcéine).* Grossiss. 400/1 (n° 69).

On voit nettement la distension des capillaires de deux alvéoles; des épithéliums desquamés, cuboïdes ou vésiculeux, flottent dans les lumières alvéolaires.

cette sclérose ne mutile pas l'armature élastique du poumon, qui subit, au contraire, une hyperplasie très accentuée: toutes les travées du squelette pulmonaire sont, en effet, parsemées d'innombrables fibres élastiques.

A ce processus chronique s'en vient joindre un autre plus

aigu : il est caractérisé par un afflux de leucocytes mononucléaires qui, infiltrés dans les mailles du tissu conjonctif fondamental du poumon, sont surtout abondants au pourtour des bronches et des bronchioles.

On peut ainsi étudier, d'une façon méthodique, la manière

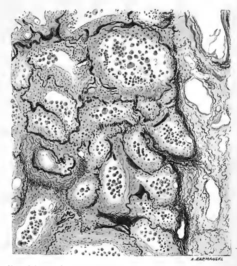


Fig. 60. — *Sclérose paludéenne du poumon (coloration par l'hématéine et l'orcéine).* Grossiss. 110/1 (n° 69).

Les cloisons alvéolaires sont épaissies et congestionnées; le squelette élastique alvéolaire est hypertrophié et s'entoure d'une épaisse couche de tissu fibreux.

dont se réalisent les lésions. La congestion qui accompagne l'accès palustre détermine la réplétion des capillaires alvéolaires qui, par suite de la répétition du même processus, s'allongent et s'ectasient. Des globules rouges pénètrent dans les tissus et

s'y détruisent : leur hémoglobine, mise en liberté, donne alors naissance à du pigment ocre. L'hématozoaire du paludisme lui-même provoque l'apparition du pigment mélanique et amène l'afflux des leucocytes mononucléaires. Enfin, la paroi de l'alvéole réagit à l'infection en s'épaississant et son tissu élastique s'hypertrophie, tandis que les bronches se dilatent.

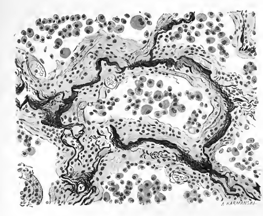


Fig. 61. — *Sclérose paludéenne du poumon (coloration par l'hématéine et l'orcéine).* Grossiss. 225/1 (n° 69).

La figure montre la coupe de six alvéoles; le squelette élastique des cloisons inter-alvéolaires est très épaissi; autour de cet axe élastique s'est formé un tissu scléreux, très riche en vaisseaux capillaires.

Il reste à établir quelles sont les causes qui provoquent la localisation de la sclérose palustre au niveau du sommet des poumons. Nous croyons avoir démontré, avec M. Letulle, que la congestion récidivante qui lui donne naissance est facilitée par l'existence de lésions tuberculeuses anciennes. Ainsi s'illustre une fois de plus la loi biologique, si souvent démontrée : une infection, même lorsqu'elle atteint l'ensemble de l'organisme,

frappe toujours plus fortement les organes préalablement altérés.

Les abcès dysentériques du cerveau
(n° 67).

Sur la demande de M. H. Legrand, médecin sanitaire de France en Égypte, j'ai entrepris l'étude histologique des abcès dysentériques du cerveau : j'ai pu ainsi compléter les travaux poursuivis par M. Legrand sur l'amibiase cérébrale. Je me contenterai de résumer quelques-uns des faits que mes recherches ont fait connaître.

La lésion primitive, d'où dérive l'abcès cérébral, est une méningite parcellaire, qui se présente sous l'aspect de placards multiples, disséminés sur toute la surface de l'encéphale. Chaque foyer suppuratif est formé à son centre par une nappe purulente, riche en amibes et sillonnée de vaisseaux thrombosés. Cette zone est entourée d'un exsudat fibrineux, semé de rares globules blancs; enfin les méninges, à la périphérie de la lésion, sont le siège d'un œdème très abondant.

La propagation de l'infection amibienne vers la profondeur de l'encéphale peut être étudiée d'une manière précise.

La gaine des vaisseaux, qui s'enfoncent dans la substance cérébrale, est distendue par un exsudat, très riche en globules blancs polynucléaires. Sur les points où la lésion est plus avancée, un véritable manchon cellulaire se forme autour de l'artériole : il est constitué par des leucocytes, auxquels se mêlent de nombreuses amibes. L'extension du processus inflammatoire détermine la thrombose du vaisseau, qui entraîne, elle-même, la production d'un foyer hémorragique dans la substance cérébrale adjacente. Des amibes et des leucocytes y pénètrent; des processus nécrobiotiques s'y produisent; enfin un petit abcès dysentérique se constitue en plein encéphale.

Les abcès volumineux sont tantôt irréguliers et tantôt nettement circonscrits. Leur centre est souvent occupé par des amas de leucocytes désintégrés ; mais, parfois aussi, les globules

blancs s'y disposent en traînées, au milieu de placards hémorragiques, fibrineux ou œdémateux. Dans les tissus abcédés, flottent des vaisseaux intacts et encore perméables, ou de fines veinules oblitérées et dégénérées. C'est à la périphérie de l'abcès que se groupent les amibes : elles en partiront pour suivre les gaines vasculaires et déterminer l'extension de l'abcès, dont les nouveaux foyers seront toujours caractérisés par une nécrose fibrinoïde des tissus, associée à des processus hémorragiques.

En résumé, les abcès cérébraux, qui accompagnent parfois la dysenterie, sont bien dus aux amibes : ils débutent par une méningite en plaques, d'où partent les parasites pour atteindre la profondeur de l'encéphale en suivant les gaines vasculaires.

La peste pulmonaire
(n° 66).

C'est sur la demande de M. Broquet, directeur du service sanitaire à Moukden, que j'ai étudié les lésions de la peste pulmonaire. Mon travail a été publié par M. Broquet; je n'en rapporterai ici que les conclusions.

J'ai appuyé ma description sur l'examen des coupes du poumon d'un singe, qui avait été contaminé par suite d'un contact prolongé avec des sujets atteints de peste pulmonaire. Les pièces, que j'ai décrites, avaient été recueillies par M. Zabolotni. La lésion de la peste pulmonaire consiste essentiellement en une lymphangite bactérienne diffuse du poumon. Tout le réseau des lymphatiques du poumon (troncs lymphatiques du squelette conjonctif pulmonaire, lymphatiques péri-acineux et péribronchiques) est distendu et bourré de bacilles pesteux : une véritable culture s'est faite dans la cavité de ces vaisseaux. Les bactéries ne s'y sont pas cantonnées; elles se sont répandues en tous sens, sans respecter la topographie histologique des tissus. Elles forment des colonies dans la trame conjonctive du poumon. Elles tombent dans les cavités bronchiques. Elles pénètrent dans les vaisseaux. Elles s'insinuent dans les lumières

alvéolaires. Partout où ils parviennent, les bacilles de Yersin se multiplient avec une extrême rapidité, mais ils ne provoquent guère de réactions inflammatoires importantes. Les cavités respiratoires sont ainsi le siège d'une véritable alvéolite bactérienne, qui, pourtant, ne reste pas tout à fait pure : sur certains points, on voit apparaître des leucocytes qui englobent les bacilles pesteux; en d'autres régions, on découvre de fins réseaux fibrineux, dans les mailles renfermant des globules rouges.

En résumé, la pneumonie pesteuse du singe n'est ni une pneumonie, ni une broncho-pneumonie à coccobacilles, mais elle correspond à une lymphangite bactérienne qui, généralisée à tout le poumon, s'accompagne d'alvéolite microbienne. Le bacille pesteux conserve dans le tissu pulmonaire ses aptitudes caractéristiques : il se cultive dans le réseau des lymphatiques et s'en échappe pour diffuser au loin, sans respecter la topographie des organes, où il ne détermine que des lésions inflammatoires légères.

J'ai pu, tout récemment, étudier plusieurs poumons prélevés sur des sujets qui avaient succombé à la pneumonie pesteuse, au cours de l'épidémie de Moukden. J'ai retrouvé dans mes préparations tous les caractères que j'ai signalés plus haut. La pneumonie pesteuse du singe reproduit donc trait pour trait la pneumonie pesteuse de l'homme. La pneumonie pesteuse expérimentale du rat m'a paru, au contraire, correspondre à un processus qui se propage, en suivant les voies respiratoires, depuis la bronche jusqu'à l'alvéole ; la lésion, qui ne s'accompagne pas de lymphangite pesteuse, constitue à proprement parler une alvéolite bactérienne pure.

Etudes sur le bubon climatérique
(n° 68).

L'infection des ganglions lymphatiques qui est désignée sous le nom de bubon climatérique est connue depuis peu d'années. La distribution géographique de la maladie est très large,

puisque l'affection a été trouvée au Sénégal, à Madagascar, en Chine, au Tonkin, à Ceylan, au Bengale, au Chili, à Costa-Rica, etc.

L'étude de cette lésion est, d'ailleurs, d'autant plus intéressante que certains auteurs pensent que le bubon climatérique représente une forme atténuée de la peste. Si une pareille interprétation était admise, elle comporterait des conclusions théoriques et pratiques d'une importance considérable.

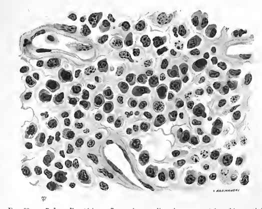


FIG. 62. — *Bubon climatérique. Coupe du ganglion dans une région désorganisée et riche en plasmazellen.* Grossiss. 750/1 (n° 68).

L'étude histologique et bactériologique, que j'ai faite avec M. Letulle, n'apporte d'ailleurs aucun argument en faveur de l'opinion que je viens de citer et démontre, au contraire, que le bubon climatérique ne doit pas être rapproché de la peste bubonique.

Les lésions histologiques, qui correspondent au bubon climatérique, ne rappellent, en effet, en rien celles qui sont propres à la peste. Le bubon pesteux est caractérisé par une culture pure du bacille pesteux dans la pulpe ganglionnaire. Bientôt tous

les éléments propres de ce tissu disparaissent, et les coupes histologiques ne montrent plus que des amas confluents de coccobacilles, entre lesquels se voient parfois des placards hémorragiques. Le bacille pesteux, qui se multiplie dans les lymphatiques afférents et efférents du ganglion, poursuit, en outre, une marche envahissante : il se propage à travers la coque ganglionnaire, se trace un chemin au milieu des tissus voisins et franchit même la paroi des vaisseaux sanguins.

Les traits, qui caractérisent le bubon climatérique, sont tout



Fig. 63. — *Bubon climatérique. Ilot formé de macrophages.* Grossiss. 750/1 (n° 68).

f, macrophages contenant des débris cellulaires;
m, éléments (de nature indéterminée) contenus dans un grand mononucléaire.

autres, et l'éloignent, d'ailleurs, de toutes les adénopathies, tant aiguës que subaiguës ou chroniques. La lésion détermine, en effet, une dislocation du tissu ganglionnaire, une plasmazellose diffuse et insulaire, une nécrose du tissu réticulé.

La dislocation du tissu ganglionnaire constitue une altération des plus frappantes. Dès que l'on examine les coupes, on remarque le bouleversement topographique des follicules lymphatiques, qui semblent se confondre en de vastes placards désordonnés. Toute trace de la disposition normale du ganglion a

disparu ; les sinus, gorgés de globules blancs, sont eux-mêmes impossibles à reconnaître.

Dans les mailles du tissu réticulé, on découvre un nombre considérable de plasmazellen qui se disposent tantôt en amas nodulaires irréguliers, tantôt en nappes diffuses. Dans l'intervalle de ces éléments, la trame fondamentale du ganglion se montre dissociée et tuméfiée ; les vaisseaux sanguins et lymphatiques, qui la parcourent, sont distendus ; leurs endothéliums sont épaissis ; leur paroi conjonctive, plus dense qu'à l'état normal, s'entoure

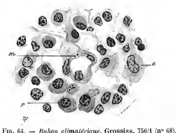


Fig. 64. — *Bubon climatérique.* Grossiss. 750/1 (n° 68).

p, plasmazellen; *e*, cellules conjonctives de la trame ganglionnaire; *m*, éléments (de nature indéterminée) contenus dans la paroi d'une capillaire.

de nombreux leucocytes qui s'infiltrent même dans ses couches constitutives.

Au milieu de ces lésions inflammatoires, apparaissent des îlots de nécrose. Tous les éléments cellulaires de la pulpe ganglionnaire y subissent la transformation vitreuse : leur protoplasma, tuméfié et hyalin, se colore plus vivement, tandis que leur noyau s'atrophie et dégénère.

Des îlots suppuratifs s'entremêlent, enfin, aux altérations que nous venons de décrire. On y voit de petits amas de leucocytes polynucléaires, dont la plupart, bien que gorgés de granulations graisseuses, ont pourtant conservé des noyaux intacts. Entre ces coulées de globules blancs, le tissu réticulé, disloqué et rompu,

est le plus souvent méconnaissable ; des suffusions hémorragiques, récentes ou anciennes, viennent, d'ailleurs, achever la désorganisation de la pulpe ganglionnaire.

La cause de ces désordres est inconnue : aucun réactif ne nous a permis de trouver des microbes ou des protozoaires dans les tissus altérés. Nous avons, toutefois, observé quelques figures intéressantes. Elles se présentaient sous l'aspect d'éléments ovoïdes, mesurant de 4 μ à 5 μ de long sur 3 μ environ de large. Ces corps, qui contenaient deux grains chromatiniens d'un volume inégal, étaient inclus dans de gros mononucléaires ou dans des plasmazellen.

Il nous est impossible de préciser l'interprétation qui convient à ces figures. Leur aspect rappelle, sans doute, celui de débris nucléaires phagocytés; mais leurs dimensions sont toujours les mêmes; leurs deux grains chromatiniens sont disposés systématiquement; leur forme est régulière; ils sont toujours réfringents; enfin ils se rencontrent même dans le protoplasma des endothéliums vasculaires. Toutefois, ces constatations, tout intéressantes qu'elles soient, appellent encore de nouvelles recherches.

Structure des lésions provoquées par *Leishmania tropica*
(nos 3, 4 et 6).

J'ai étudié avec soin les lésions déterminées chez l'homme par *Leishmania tropica*. Mes travaux sur le bouton d'Alep et sur le bouton de Bouchir ont été résumés dans la thèse de mon élève Mohammed Hossein. J'ai décrit plus attentivement encore les altérations qui caractérisent le « Pian-Bois » de la Guyane (n° 4). J'ai montré que cette leishmaniose détermine une infiltration de leucocytes mononucléaires dans les mailles épaissies du tissu conjonctif sous-épidermique. Mais, au milieu de ce granulome, on ne rencontre jamais ces gros macrophages, bourrés de Leishmania, que l'on observe si facilement sur les coupes du bouton d'Orient. Ce caractère histologique m'a permis de sup-

poser, dès le début de mes recherches, que les Leishmania, observées dans l'Amérique du Sud, appartiennent à une autre variété que celles étudiées dans les Pays Orientaux.

Recherches sur les réactions leucocytaires déterminées par les infections tropicales
(nos 8, 27, 60 et 70).

Mes études sur la formule leucocytaire des sujets atteints par le bouton d'Orient, frappés par la trypanosomiase ou infectés par *Filaria loa*, sont résumées dans d'autres chapitres de cet exposé. Je me contenterai de rappeler ici mes travaux sur la formule leucocytaire qui correspond à la fièvre dengue.

La nature précise de la fièvre dengue est encore inconnue; aussi tous les documents qui peuvent orienter de nouvelles recherches doivent-ils être soigneusement recueillis. Il semble, pourtant, aujourd'hui bien établi que l'organisme qui détermine la dengue existe dans le sang : l'inoculation du sang d'un sujet infecté à un sujet sain provoque, en effet, chez celui-ci, des symptômes caractéristiques; la transmission de la fièvre dengue paraît, d'ailleurs, se réaliser par l'intermédiaire d'un moustique ou d'une simulie, et l'on admet que l'agent pathogène de la maladie rentre dans le groupe des microbes invisibles.

C'est par l'étude de lames de sang, recueillies en Perse sur des sujets infectés de fièvre dengue, que j'ai pu préciser la formule leucocytaire qui correspond à la maladie.

J'ai constaté la diminution du nombre des leucocytes polynucléaires dont la proportion varie entre 47 et 41 p. 100 et l'augmentation du nombre des globules blancs mononucléaires, dont la proportion oscille entre 44 et 49 p. 100.

La quantité des leucocytes mononucléaires petits et moyens est toujours supérieure à celle des grands mononucléaires et atteint 70 p. 100. Les cellules de Turk sont plus abondantes dans le sang des sujets atteints de fièvre dengue qu'elles ne le sont chez les sujets normaux. Enfin, la proportion des éléments

basophiles granuleux et celle des polynucléaires éosinophiles restent toujours normales.

Cette formule leucocytaire se retrouve pendant toute la durée de la dengue et persiste encore pendant quelque temps après la disparition de l'infection.

Les conclusions, auxquelles je suis parvenu, ont été vérifiées par de nombreux auteurs : elles sont aujourd'hui admises sans contestation.

Étude des lésions déterminées par *Toxoplasma cuniculi* (n° 64)

Un travail récent a été consacré par M. Laveran et par moi à la description des lésions déterminées dans le foie, la rate et le poumon du lapin par *Toxoplasma cuniculi*. De ces trois organes, c'est le *foie* qui présente les altérations les plus étendues et les plus intéressantes. Le tissu hépatique est parsemé d'îlots nodulaires, situés aussi bien sous la capsule de Glisson que dans l'intimité même du parenchyme glandulaire : on les rencontre au voisinage des espaces portes, au contact des veines sus-hépatiques et, plus souvent encore, dans la partie moyenne du lobule hépatique. Leurs dimensions sont des plus variables : les plus fins sont formés aux dépens de quelques cellules hépatiques, les plus gros atteignent près d'un millimètre de diamètre. A leur début, les nodules sont arrondis ; lorsque leur évolution est plus avancée, ils sont limités par des contours irréguliers ou se présentent sous la forme de bandes rameuses. L'examen microscopique, après coloration des coupes par l'hématéine-éosine ou par la thionine phéniquée, permet d'observer le mode de formation des lésions : quelques cellules hépatiques, tout en conservant leur ordination régulière, perdent leurs réactions colorantes ; leur protoplasme prend un aspect vitreux ; leur noyau, d'abord plus faiblement teinté, cesse bientôt d'être visible ; les limites des éléments deviennent moins nettes, puis indistinctes. Au contact de la trabécule altérée, les capillaires radiés restent perméables, mais

leurs cellules endothéliales se tuméfient, sans qu'aucun afflux leucocytaire se produise. A une période plus avancée, les cellules hépatiques, complètement nécrosées, cessent d'être reconnaissables ; les capillaires sanguins, qui les limitent, sont thrombosés ou comblés par la desquamation des cellules endothéliales, auxquelles se mêlent quelques leucocytes éosinophiles. Lorsque la lésion a atteint son complet développement, son centre est

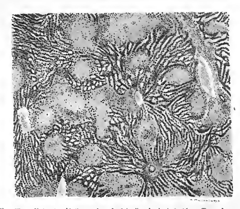


Fig. 65. — *Ilots nécrobiotiques dans le foie d'un lapin infecté par* Toxoplasma cuniculi. Grossiss. 70/1.

occupé par des tractus fibrinoïdes qui circonscrivent des espaces clairs, traversés par de fins filaments fibrineux : dans les mailles de ce réseau se répartissent des débris chromatiniens, des noyaux de cellules endothéliales, parfois bien conservés, et des amas de globules rouges. Au pourtour de cette zone centrale, apparaît une bordure irrégulière, dans laquelle on reconnaît des trabécules hépatiques, qui, très altérées, possèdent, pourtant, encore des contours distincts ; les cellules endothéliales avoisinantes sont toujours moins profondément lésées. Enfin, dans la zone d'ex-

tension du nodule, des cellules hépatiques nécrosées se mêlent à des éléments glandulaires normaux.

Les colorants ordinaires permettent d'étudier la répartition des toxoplasmes. En de nombreux points, les cellules hépatiques sont largement envahies par *Toxoplasma cuniculi*. Il n'est pas rare de voir une cellule qui, pourvue d'un protoplasme encore normal, contient 8 ou 10 parasites; dans quelques cas même, le

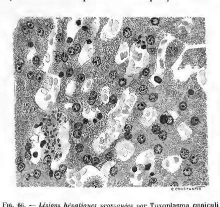


Fig. 66. — *Lésions hépatiques provoquées par* Toxoplasma cuniculi (*coloration par l'hématéine et l'éosine*). Grossiss. 500/1.

En bas et à gauche de la préparation, on voit une trabécule hépatique qui, bourrée de toxoplasmes, subit un processus nécrobiotique.

nombre des toxoplasmes est bien plus considérable et atteint 20 ou 30, mais le protoplasme de la cellule devient alors moins colorable et son noyau ne peut plus être décelé. Les capillaires, qui entrent en contact avec ces éléments, restent béants ou cessent d'être perméables: dans ce dernier cas, ils contiennent d'innombrables parasites, mais ceux-ci n'envahissent jamais les cellules endothéliales. Les parasites, inclus dans les cellules hépatiques ou situés en dehors d'elles, peuvent se présenter sous

l'aspect d'organismes arrondis ou ovoïdes, de 20 μ à 25 μ de diamètre, renfermant un nombre variable de karyosomes ; ce sont certainement ces éléments qui ont été décrits par Splendore comme les formes de schizogonie de *Toxoplasma cuniculi*. La région centrale des lésions nodulaires ne contient pas de toxoplasmes, mais on voit à la périphérie de ces altérations de

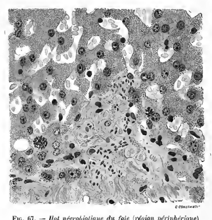


Fig. 67. — *Ilot nécrobiotique du foie (région périphérique) chez un lapin infecté par* Toxoplasma cuniculi. Grossiss. 500/1.

A la partie inférieure de la figure, on voit la bordure de l'îlot nécrobiotique, dont l'une des extrémités s'insinue entre les trabécules hépatiques jusqu'au centre de la préparation. La région périphérique de la lésion est très riche en toxoplasmes.

nombreux parasites, qui se groupent en amas plus ou moins serrés. Les lésions n'épargnent pas le tissu conjonctif des espaces portes qui, sans contenir des nodules isolés, est souvent mal colorable et parsemé de toxoplasmes.

Les lésions de la *rate* sont moins bien systématisées que celles du foie. L'organe, très congestionné et riche en pigment ocre,

montre, dans un tissu encore bien conservé, des nodules dont le diamètre dépasse souvent un millimètre. Au centre de ces îlots, on reconnaît des travées fibreuses nécrosées et des réseaux fibrinoïdes, dans les mailles desquels se répartissent des débris chromatiniens, des globules rouges et des amas de pigment ocre. A mesure que l'on se rapproche de la périphérie du nodule, les poussières nucléaires se montrent plus abondantes et les cellules endothéliales apparaissent plus nettes. A la limite de la lésion, se voient enfin des capillaires dont la lumière, souvent comblée par des amas de toxoplasmes, est parfois thrombosée. Ajoutons que dans les parties encore normales de la rate, il n'est pas très rare de trouver des toxoplasmes, englobés dans les grands leucocytes mononucléaires.

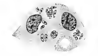


Fig. 68. — Toxoplasma cuniculi *dans un macrophage (coupe du poumon)*. Grossiss. 750/1.

Le *tissu pulmonaire* présente des lésions banales (œdème et congestion), mais il offre aussi d'importantes altérations spécifiques. Les cloisons alvéolaires épaissies contiennent des parasites qui s'y dispersent ou s'y rassemblent en amas ; çà et là, on distingue, dans l'intervalle des alvéoles, un capillaire, comblé par un thrombus parasitaire, ou de gros macrophages bourrés de parasites. On trouve peu de toxoplasmes libres dans les lumières alvéolaires, mais on y rencontre de volumineuses cellules à poussière où les protozoaires paraissent se multiplier. Enfin il existe dans le poumon des lésions nodulaires qui, par leur aspect et leur mode de formation, rappellent celles que nous avons décrites dans le foie et dans la rate : il s'agit de foyers nécrobiotiques qui s'étendent de proche en proche sans provoquer d'afflux leucocytaire.

CHAPITRE VIII

TECHNIQUES ET MÉTHODES

74. **La méthode des inoculations intra-mammaires.** *Congrès international de la tub.* Paris, 1906, et (en collaboration avec M. Ronzoni) *Gazetta med. Italiana*, n° 4, 1906.

75. **Méthode de l'hydro-hémolyse** (en collaboration avec M. A. Bergeron). *Congrès internationol de la tub.* Paris, 1906.

76. **L'hydro-hémolyse** (en collaboration avec M. A. Bergeron). *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, novembre 1905.

77. **L'hydro-hémolyse et la recherche des bacilles de Koch et des autres microbes dans le sang** (en collaboration avec M. A. Bergeron). *Presse Méd.*, 14 juin 1905.

78. **Étude des liquides tuberculeux par la tuberculine-réaction indirecte.** *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904.

79. **Diagnostic de la tuberculose par l'inoculation intra-mammaire.** *Presse Méd.*, janvier 1904.

80. **La tuberculose mammaire, un procédé pour la recherche des bacilles tuberculeux.** *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, mars 1904 et *Revue de la Tub.*, juin 1904.

81. **Les nouveaux procédés de diagnostic par la tuberculine.** *Presse Méd.*, 13 avril 1904.

82. **Recherches sur la nature d'un exsudat par l'inoculation dans la mamelle, etc.** (en collaboration avec M. Griffon). *Soc. de Biol.*, 14 février 1903.

83. **Mammite tuberculeuse expérimentale du cobaye.** *Soc. de Biol.*, 1er décembre 1900.

Je résumerai dans ce chapitre les techniques et les méthodes que j'ai proposées : méthodes de l'hydro-hémolyse, méthode de l'inoculation dans la mamelle. Ces deux procédés m'ont permis, l'un de rechercher les microorganismes dans le sang; l'autre, de les observer dans un véritable milieu de culture vivant.

Méthode de l'hydro-hémolyse
(nos 75, 76 et 77).

Cette méthode est basée sur un fait bien connu : l'adjonction d'une forte quantité d'eau distillée à du sang frais, en empêche la coagulation et amène l'hémolyse; mais ce procédé brutal laisse pourtant intacts les bactéries et les spirochètes, s'il s'en trouve dans le sang examiné. Pour mettre ces organismes en évidence, on centrifuge le mélange; puis on recueille le culot ainsi obtenu: on l'étale et on le colore, si l'on veut procéder à un examen direct; si l'on veut faire des cultures, on l'ensemence avec les précautions habituelles sur un milieu nutritif approprié. La technique que l'on doit employer est très simple. On verse dans des fioles de verre à fond plat et à long col, d'une contenance de 250 cm^3 environ, 100 grammes d'eau récemment distillée, si la recherche doit porter sur le sang humain, et seulement 60 grammes, si l'on veut expérimenter sur le lapin. Ces fioles, bouchées à l'ouate, ont été stérilisées à l'autoclave. Le sang à examiner est aseptiquement prélevé chez l'homme par ponction intra-veineuse, sur l'animal par ponction intra-cardiaque, au moyen d'une seringue de 10 cm^3 de capacité. Avant tout début de coagulation, le contenu total de la seringue est rapidement réparti entre deux fioles que l'on agite fortement pendant 3 ou 4 minutes.

Le mélange d'eau et de sang est alors versé dans des tubes à centrifuger stérilisés qui, obturés avec un bouchon de papier

stérilisé, sont soumis à une centrifugation énergique pendant quinze minutes.

Cette opération laisse déposer un petit culot d'un blanc grisâtre, tout à fait analogue à celui que fournit la centrifugation de certains liquides céphalo-rachidiens.

Ce procédé a l'avantage de pouvoir s'effectuer sous le couvert d'une asepsie absolue. Il permet d'examiner une quantité de sang considérable. Il n'altère pas la vitalité des microorganismes qui restent cultivables. Cette méthode, qui n'est pas applicable à la recherche des protozoaires, m'a donné de très bons résultats pour l'étude des bactéries et pour celle des spirochètes.

Grâce à la méthode de l'hydro-hémolyse, j'ai pu aisément retrouver le bacille de Koch dans le sang, soit que le culot de centrifugation fût étalé sur lames et coloré par les réactifs ordinaires, soit qu'il fût cultivé sur sang gélosé, soit qu'il fût, enfin encore, inoculé au cobaye.

C'est par la méthode de l'hydro-hémolyse que je suis arrivé à déceler *Spirochæte pallida* dans le sang des sujets atteints de syphilis secondaire. J'ai analysé ce travail dans la partie de cet exposé consacrée à mes études sur les spirochétoses (n° 53).

Méthode de l'inoculation intra-mammaire
(n°s 74, 78, 79, 80, 81, 82 et 83).

La mamelle du cobaye constitue un véritable milieu de culture vivant où l'on peut ensemencer des organismes microbiens, pour en suivre jour par jour la multiplication.

L'inoculation des liquides suspects doit être faite dans la glande d'une femelle en pleine lactation, moins de vingt-cinq jours après qu'elle a mis bas. A cette période la mamelle est très volumineuse; longue de 3 à 4 centimètres, large de 2 centimètres, épaisse de $2^{mm},5$ elle forme une saillie qui se trouve située à la partie inférieure de l'abdomen sur une ligne oblique s'étendant

du mamelon à la vulve. Au moment de pratiquer l'inoculation, un aide saisit l'animal et le couche horizontalement sur le dos; d'une main il applique et immobilise la tête, de l'autre il écarte les fémurs de manière à présenter la région mammaire à l'opérateur. Celui-ci prend la glande entre les doigts de la main gauche et la soulève au-dessus du plan musculaire; puis il pique l'aréole du mamelon, au niveau et en dedans de celui-ci, avec une aiguille d'acier stérilisée qu'il fait pénétrer doucement, en suivant l'axe de l'organe. On ajuste alors sur l'aiguille une seringue stérilisée, remplie du liquide suspect, que l'on injecte lentement. A mesure que la glande se distend, on retire l'aiguille : le liquide peut s'infiltrer ainsi dans toute l'étendue du parenchyme mammaire et vient parfois sourdre au niveau du mamelon. La sécrétion lactée ne tarit pas aussitôt après l'inoculation, mais elle devient légèrement sanguinolente; au deuxième jour, le lait reprend une teinte d'un blanc bleuâtre, mais il n'est plus sécrété qu'en petite quantité. A partir du quatrième jour, on n'obtient plus qu'avec peine, par une pression énergique, quelques gouttes d'un liquide jaunâtre et transparent.



FIG. 69. — *Inoculation dans la mamelle du cobaye (l'aiguille a été introduite dans la glande).*

J'ai appliqué la méthode de la mamelle à la recherche du bacille tuberculeux, à l'étude des bacilles acido-résistants, à la culture du méningocoque. J'ai récemment inoculé dans la mamelle du cobaye *Schizotrypanum cruzi*. Ce dernier travail, encore inédit, ne semble pas laisser supposer que la mamelle soit un milieu de culture favorable pour les trypanosomes.

CHAPITRE IX

ÉTUDES
DE CYTOLOGIE ET D'HISTOLOGIE NORMALE

84. **Recherches sur la lipase, l'amylase et le ferment protéolytique du placenta** (en collaboration avec M. FICAÏ). *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, janvier 1908.

85. **Sur quelques caractères morphologiques des hématoblastes.** *Soc. de Biol.*, 28 décembre 1907, t. XLIII, p. 774.

86. **Contribution à l'étude de la grossesse normale. Evolution plasmodiale des cellules extraplacentaires de Langhans** (en collaboration avec M. A. BRINDEAU). *Soc. de Biol.*, 8 juin 1907, t. LXII, p. 1047.

87. **Contribution à l'étude de la grossesse normale. Pénétration des cellules plasmodiales dans les parois utérines** (en collaboration avec M. A. BRINDEAU). *Soc. de Biol.*, 25 mai 1907, t. LXII, p. 956.

88. **La cellule rénale à l'état normal et pathologique** (en collaboration avec M. RIBADEAU-DUMAS). *Soc. de Biol.*, 23 décembre 1905.

89. **Le plasmode dans le placenta normal** (en collaboration avec M. A. BRINDEAU). *C. R. Soc. Obst. de France*, 1905.

90. **Le tissu myéloïde du foie fœtal.** *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, novembre 1904.

91. **Les myélocytes basophiles du foie fœtal.** *Soc. de Biol.*, 23 avril 1904.

92. **Formation de la graisse dans le foie du fœtus.** *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1903.

93. **La graisse, le glycogène et l'activité cellulaire du foie des nouveau-nés.** *Soc. de Biol.*, 27 juin 1903.

94. **État des capillicules biliaires à l'état normal et pathologique** (en collaboration avec M. Letulle). *Soc. de Biol.*, 4 juillet 1902.

95. **Identification des éléments constitutifs du thymns. II. Les myélocytes basophiles** (en collaboration avec M. Letulle). *Soc. de Biol.*, 10 mai 1902.

96. **Identification des éléments constitutifs du thymus. I. Le corpuscule de Hassal** (en collaboration avec M. Letulle). *Soc. de Biol.*, 3 mai 1902.

97. **La fonction sécrétoire du placenta** (en collaboration avec M. Letulle). *Revue de Gynéc.*, juin 1901.

98. **La fonction sécrétoire du placenta.** *Soc. de Biol.*, 21 décembre 1900.

99. **Anatomie et histologie de l'ampoule de Vater** (en collaboration avec M. Letulle). *Arch. des Sciences Méd.*, juin 1898 et *Soc. Anat.*, 24 juin 1898,

D'étroites relations unissent la cytologie à la protistologie, aussi semble-t-il utile de résumer dans cette notice quelques-uns des travaux que j'ai consacrés à l'histologie normale. Mes études principales ont porté sur la structure du foie chez l'adulte et chez l'embryon, sur la cellule sécrétante du rein, sur le tissu hématopoïétique et les éléments épithéliaux du thymus, sur les hématoblastes, et, enfin, sur le placenta.

Études cytologiques sur le foie
(n°s 90, 91, 92, 93 et 94).

Le Capillicule biliaire. — Après fixation des pièces par l'alcool, ou mieux par le sublimé en solution concentrée, on peut toujours facilement étudier les capillicules biliaires du foie de l'adulte ou

de celui du fœtus. Pour y parvenir, on doit employer l'imprégnation par l'alun de fer et la coloration par la méthode de Heidenhain : le capillicule tranche, alors, nettement par la coloration noire de ses parois sur les cellules hépatiques qui l'environnent. On peut suivre le fin vaisseau dans toute son étendue, depuis son origine jusqu'à sa terminaison; on voit qu'il est taillé dans la surface des cellules hépatiques, entre lesquelles il insinue son canal axial, ses diverticules et ses carrefours anastomotiques. La structure des capillicules normaux est toujours la même : aucun

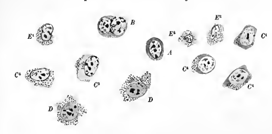


Fig. 70. — *Myélocytes basophiles homogènes et myélocytes amphophiles du foie fœtal (fœtus de lapin).* Grossiss. 750/1 (nº 90).

A, myélocyte basophile homogène; B, même élément pourvu d'un noyau bilobé; C^1, C^2, C^3, C^4, formes de transition entre le myélocyte basophile et le myélocyte amphophile; D, myélocytes amphophiles; E^1, E^2, formes de transition entre le myélocyte amphophile et le polynucléaire.

élément cellulaire n'en tapisse la cavité. Le diamètre de ces canaux dépasse guère 1 μ 15 à 1 μ 5, mais celui de leurs confluents anastomotiques peut atteindre 3 μ 4, quoiqu'ils demeurent rigoureusement cylindriques.

La graisse et le glycogène dans le foie du nouveau-né. — Après l'action des réactifs ordinaires, le foie du nouveau-né, chez l'homme, aussi bien que chez les rongeurs, paraît constitué par des cellules à protoplasma lâche et vacuolaire. Mais, lorsque après la fixation à l'alcool à 96°, on fait agir la gomme iodée, ou bien

lorsqu'on a recours à l'imprégnation par l'acide osmique, l'aspect de la glande devient tout différent. On voit que, parmi ses cellules, les unes circonscrivent, entre les mailles anguleuses de leur protoplasma, des gouttelettes de glycogène et que les autres, dans l'intervalle de travées plus épaisses, enserrent des globules de graisse. Quelques rares éléments contiennent, d'ailleurs, à la fois, de la graisse et du glycogène.

On peut aisément préciser la répartition topographique de la

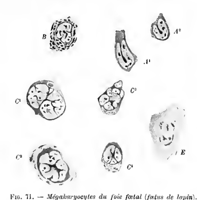


Fig. 71. — *Mégakaryocytes du foie fœtal (fœtus de lapin).* Grossiss. 750/1 (nº 90).

A^1, A^2, forme de transition entre le myélocyte basophile homogène et le mégakaryocyte; B, forme de transition, dont le protoplasma a conservé une partie de ses affinités basophiles; C^1, C^2, C^3, C^4, types divers de mégakaryocytes; E, mégakaryocyte dégénéré.

graisse et du glycogène, si l'on prend comme objet d'étude le foie du cobaye nouveau-né. On constate alors que le glycogène est emmagasiné au pourtour de la veine sus-hépatique, où il est distribué de telle sorte que ce sont les cellules les plus proches de la lumière du vaisseau qui en sont le plus abondamment pourvues. L'action de l'acide osmique permet de voir, au con-

traire, que ce sont les cellules périportales qui renferment les substances adipeuses.

La graisse et le glycogène sont-ils simplement mis en réserve dans la cellule hépatique ou sont-ils élaborés par elle? Cette dernière hypothèse paraît justifiée par l'étude cytologique des éléments glandulaires du foie. En effet, leurs réseaux protoplasmiques possèdent des grains et des filaments à affinité basophile : nous avons démontré que ces figures correspondent à des grains de zymogène et à des filaments ergatoplasmiques, et nous

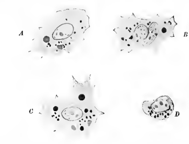


Fig. 72. — *Macrophages du foie fœtal (fœtus de lapin).* Grossiss. 750/1 (nº 90). A, B, C, grandes formes rameuses ayant englobé des débris chromatiniens; D, petite forme.

pensons qu'elles témoignent de l'activité des cellules où on les observe.

Le tissu myéloïde du foie fœtal. — Sur les coupes histologiques du foie d'un fœtus de lapin (fœtus de 35 millimètres), les trabéculés glandulaires sont fort difficiles à suivre tant les leucocytes, qui les entourent, sont abondants : ces éléments constituent un véritable tissu myéloïde où sont représentés les myélocytes basophiles, les myélocytes à granulations amphophiles, les mégakaryocytes, et les hématies nucléées.

Les myélocytes basophiles homogènes et les myélocytes gra-

nuleux, interposés par amas entre les cellules hépatiques, se mettent en contact direct avec elles. Sur les coupes traitées par le pinceau, on découvre même, dans le protoplasma des éléments glandulaires, de nombreux espaces perforés, arrondis ou ovalaires, qui correspondent à des lacunes où s'enclavent les myélocytes basophiles.

Le mégakaryocyte est enserré entre les cellules du foie. La logette, qui le contient, ne paraît pas reliée au système vasculaire de l'organe : chez des fœtus très jeunes, il est vrai, les mégakaryocytes se mêlent aux myélocytes basophiles; mais dès la deuxième moitié de la gestation, le mégakaryocyte apparaît si étroitement enclavé entre les cellules hépatiques, que ni les décalques, ni les frottis ne peuvent plus le détacher.

Les macrophages, qui représentent sans doute des cellules conjonctives modifiées, s'isolent, au contraire, facilement de la trame hépatique.

Ainsi chez le jeune fœtus, une intrication intime unit le tissu hématopoïétique du foie à son tissu glandulaire. Mais, au cours du développement, un véritable remaniement se produit. Sur le fœtus humain, dès le cinquième mois, les mégakaryocytes et les myélocytes basophiles sont déjà devenus très rares : au moment de la naissance, le globule rouge nucléé représente, presque à lui seul, les restes du tissu hématopoïétique. Sur le fœtus de cobaye, c'est vers le cinquantième jour que la même transformation s'accomplit. Aussi est-ce sur le fœtus de cobaye de cinq semaines, sur le fœtus de lapin de 40 millimètres, sur le fœtus humain de deux à quatre mois, que l'on doit étudier le tissu myéloïde hépatique.

Études cytologiques sur les cellules rénales
(n° 88).

Lorsque l'on fixe le rein du cobaye par le liquide de Zenker ou par le réactif de Flemming et lorsqu'on en colore les coupes par la méthode de Heidenhain, par le violet de gentiane ou par la

safranine, on peut déceler dans les cellules du tube contourné, des formations très intéressantes.

Dans le rein normal, ces figures sont peu abondantes. Elles sont surtout représentées par quelques granulations, groupées autour du noyau, ou situées dans le segment libre de la cellule; plus rarement, elles prennent l'aspect de filaments à affinités basophiles.

Pour mieux étudier ces détails, nous avons cherché à exagérer l'activité sécrétoire du rein par des injections de pilocarpine. Par ce procédé, on provoque l'apparition de filaments très nets : fins au voisinage du noyau avec lequel ils sont en rapports intimes, ils se montrent assez épais vers la base de la cellule; jamais on ne les trouve dans la portion supranucléaire du cytoplasma. D'autres cellules présentent, en plein protoplasma, des granulations arrondies : ces formations, fines et peu nombreuses du côté de la lumière du tube, sont plus grosses et plus abondantes au voisinage de la basale, où elles se disposent en séries linéaires; elles paraissent continuer les bâtonnets qui se montrent toujours, alors, raccourcis. Enfin, ces diverses figures peuvent manquer : dans ce cas, la partie libre de la cellule, après l'action de l'hématoxyline ordinaire et de l'éosine, prend une teinte violette.

Si la dose de pilocarpine injectée est trop forte, on provoque des altérations pathologiques des éléments : la lumière des tubes contournés subit un élargissement considérable ; les cellules sont rétractées et leurs noyaux deviennent clairs et transparents. Par contre, les protoplasmas prennent fortement les colorants : les filaments y sont nombreux, minces et le plus souvent fragmentés ; on y voit, en outre, quelques granulations très fines.

En résumé, pour le rein comme pour le foie ou pour le pancréas, il faut accorder une part très importante à l'activité nucléaire, non seulement dans le processus sécrétoire de la cellule normale, mais encore dans le fonctionnement des élém ents altérés.

Études sur le thymus
(n°s 95 et 96).

Les myélocytes basophiles. — J'ai étudié, avec M. Letulle, la structure du thymus chez le fœtus humain et chez le lapin nouveau-né. Nous avons décrit les éléments du tissu myéloïde que l'on rencontre dans l'organe et nous avons insisté, en particulier, sur les myélocytes basophiles et les myélocytes granuleux.

Le corpuscule de Hassal. — J'ai étudié, avec M. Letulle, le corpuscule de Hassal dans le thymus des fœtus humains. Nous avons montré que les cellules du corpuscule contiennent des grains d'éléidine et nous avons pensé établir ainsi la nature épithéliale de ces éléments.

Histologie de l'ampoule de Vater
(n° 99).

J'ai consacré, en collaboration avec M. Letulle, un mémoire à l'étude de l'ampoule de Vater. Nous avons décrit les différents aspects que peut présenter l'abouchement du canal cholédoque dans l'intestin, et nous avons étudié la structure même de l'ampoule (épithélium, cellules glandulaires, sphincter musculaire).

Caractères cytologiques des hématoblastes
(n° 98).

Lorsque l'on fait agir sur des préparations sèches de sang humain, de sang de cobaye, ou de sang de chien, les réactifs qui servent, d'ordinaire, à l'étude des protistes, les hématoblastes apparaissent sous un aspect très intéressant : un examen insuffisant pourrait, en effet, alors, exposer à les confondre avec des protozoaires.

J'ai déjà, dans cet exposé, résumé mes constatations relatives aux formes rondes des hématoblastes. Les formes étirées sont

plus rares, mais s'observent fréquemment dans le sang des anémiques; sous leur aspect le plus simple, elles rappellent un hématoblaste sphérique que coifferait un mince prolongement conique; à la base de cette expansion protoplasmique, se voit souvent une grosse granulation pourpre. Lorsque l'étirement est plus manifeste encore, l'hématoblaste peut atteindre 7 μ de long

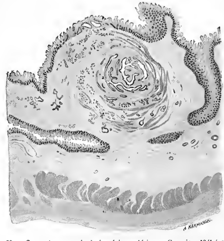


Fig. 73. — *Coupe transversale de la région valérienne.* Grossiss. 12/1 (n° 99).

et 1 μ 5 de large; l'une de ses extrémités est, en général, obtuse, tandis que l'autre est très effilée; le protoplasma est semé dans toute son étendue de grains pourpres. La configuration générale de ces éléments est des plus variables : ils présentent la forme d'un croissant, d'une virgule, etc.

Les hématoblastes, qu'ils soient arrondis ou étirés, peuvent atteindre des dimensions considérables. Dans le sang des anémiques, nous avons trouvé des formes sphériques possédant un

diamètre de 4 µ et des formes étirées dont la longueur atteignait 7 µ, tandis que leur largeur était de 2 µ 5 ; nous avons vu également de grands hématoblastes disposés en S italique, dont les extrémités renflées contenaient de deux à trois vacuoles, tandis que leur protoplasma était parsemé d'innombrables grains pourpres.

Il n'est pas rare de voir les formes étirées, quelles que soient leur taille et leur configuration, se terminer à leur extrémité la plus fine par un très mince filament protoplasmique. Ce prolongement se colore comme le protoplasma des hématoblastes et possède souvent à sa base un gros grain pourpre. Quelques éléments sont pourvus d'un prolongement à chacune de leurs extrémités.

Les hématoblastes semblent parfois entrer en désintégration; leurs contours deviennent irréguliers; leurs vacuoles s'élargissent; leur protoplasma se raréfie; leurs grains pourpres deviennent pulvérulents. L'élément se résoud enfin en un amas de minuscules granulations.

Études sur le placenta

(n[os] 84, 86, 87, 89, 97 et 98).

J'ai consacré une série de mémoires à l'étude de la constitution histologique et de la formation du placenta humain.

J'ai décrit l'aspect du plasmode aux différentes périodes de la gestation. J'ai étudié la formation de la caduque, en insistant tout particulièrement sur le mode d'insertion des villosités au niveau des tissus maternels. J'ai montré comment les cellules plasmodiales pénètrent dans les parois de l'utérus et comment évoluent les cellules extra-placentaires de Langhans.

Grâce à ces travaux sur la formation du placenta normal, j'ai pu poursuivre avec méthode mes recherches sur les rapports histologiques qui existent entre la mère et le fœtus, et j'ai pu entreprendre l'étude de la transmission héréditaire des germes figurés.

CHAPITRE X

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES ET RECHERCHES BIOLOGIQUES

100. **Transmission des maladies de la mère au fœtus.** *Soc. de Path. comparée*, 12 décembre 1912.

101. **Rapports histologiques entre la mère et le fœtus** (en collaboration avec M. A. Brindeau). *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, septembre 1906.

102. **Conditions histologiques du placenta dans l'hérédo-contagion** (en collaboration avec M. A. Brindeau). *Soc. de Biol.*, 18 novembre 1905.

103. **De l'influence des infections maternelles sur le développement des cataractes congénitales** (en collaboration avec M. Monthus). *Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902.

104. **Les premiers stades de l'hérédité pathologique maternelle, recherches histologiques.** C. Naud, éditeur, 1901.

105. **Les réactions du foie du cobaye nouveau-né sous l'influence des infections maternelles.** *Soc. de Biol.*, 9 novembre 1900.

106. **Lésions des descendants des tuberculeux** (en collaboration avec M. Charrin). *Soc. de Biol.*, juin 1899.

107. **Mécanisme des tares développées chez les descendants sous l'influence des maladies des ascendants** (en collaboration avec M. Charrin). *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, mars 1899.

108. **Mécanisme des détériorations organiques provoquées chez les descendants sous l'influence des tares des ascendants** (en collaboration avec M. Charrin). *Soc. de Biol.*, 18 février 1899.

Dans une longue série de travaux, j'ai essayé d'éclaircir quelques points du problème de l'hérédité pathologique. J'ai recherché si les infections maternelles déterminent des lésions du fœtus; je me suis demandé quels sont les organes le plus fréquemment atteints chez le descendant d'une mère infectée; j'ai essayé de savoir si les altérations congénitales donnent lieu chez le nouveau-né à des tares persistantes. Ces diverses recherches ont été directement inspirées par les travaux de M. Charrin, qui m'a associé à quelques-unes de ses études.

D'autre part, j'ai précisé les conditions de l'hérédo-contagion, et je me suis tout particulièrement attaché à démontrer comment les protistes peuvent passer de l'organisme de la mère dans celui du fœtus.

Hérédité des infections maternelles
(n°s 104, 105, 106, 107 et 108).

Les réactions de défense. — Sous l'influence des infections maternelles, alors même qu'aucun microbe ne franchit le placenta, les appareils hématopoïétiques du fœtus entrent en réaction : les modifications qu'ils présentent varient suivant la nature des toxines microbiennes et selon la durée de leur action.

Le foie, organe qui est le premier traversé par les poisons maternels, est aussi l'organe qui réagit le plus nettement; le tissu hématopoïétique du foie peut proliférer dans sa totalité; mais, parfois aussi, l'un seulement de ses éléments se multiplie, au détriment des autres.

Les lésions de la rate sont souvent moins marquées que celles du foie; mais la pulpe splénique réagit, cependant, d'une façon très nette, sous l'influence de certains poisons microbiens. Ses

modifications sont surtout évidentes lorsque la mère a été atteinte d'une infection due au pneumocoque, au bacille d'Eberth ou au bacille de Koch.

Localisation des lésions héréditaires. — Ce ne sont pas les mêmes organes qui, au cours des infections et des intoxications maternelles, sont atteints chez le générateur et chez le descendant : les tissus du fœtus réagissent ou s'altèrent suivant leurs aptitudes spéciales, et la pathologie maternelle ne peut donner, *a priori*, la formule de l'hérédité cellulaire fœtale. En général, les lésions que l'on constate chez le fœtus sont plus diffuses et plus profondément destructives que celles observées chez la mère. On peut, d'ailleurs, établir que les éléments qui se multipliaient avec le plus d'activité, au moment où survint la

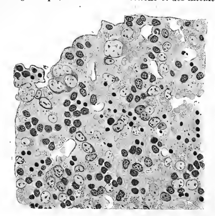


Fig. 74. — *Foie de fœtus (cobaye) : réaction du tissu myéloïde (infection de la femelle par le bacille d'Eberth)*. Grossiss. 700/1 (n° 90).

Les mégakaryocytes et les hématies nucléées se sont multipliés et leur nombre dépasse celui des myélocytes basophiles.

maladie maternelle, sont aussi ceux qui se sont altérés le plus profondément.

Les réserves nutritives du fœtus, que porte une femelle malade, se modifient toujours, et l'on voit survenir constamment des lésions des cellules chargées de l'élaboration de ces produits. Mes recherches expérimentales ont montré, en effet, que, sous l'influence de certaines infections maternelles, toute trace de

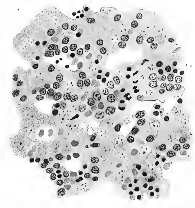


Fig. 75. — *Foie de fœtus (cobaye) : réaction du tissu myéloïde (infection de la femelle par le bacille de Koch).* Grossiss. 700/1 (n° 90).

Les myélocytes basophiles et les mégaloblastes se sont multipliés ; aucun mégakaryocyte ne se reconnaît sur cette préparation.

glycogène disparaît de la cellule hépatique, où la graisse s'accumule, au contraire, en proportion exagérée : on ne retrouve plus, alors, ces figures si caractéristiques qui démontrent quelle est, à l'état normal, l'activité fonctionnelle des éléments du foie.

Persistance chez le nouveau-né des réactions cellulaires observées chez le fœtus. — Les réactions organiques, qu'ont déter-

minées les maladies maternelles, persistent encore après la naissance et provoquent des troubles permanents ou passagers chez le nouveau-né. Les organes hématopoïétiques poursuivent pendant la vie extra-utérine leur évolution morbide, et les lésions de la cellule hépatique causent des troubles fonctionnels très graves pendant les premières semaines de la vie extra-utérine.

Ces tares organiques congénitales peuvent amener la mort du nouveau-né ou entraîner l'apparition de nouvelles altéra-



Fig. 76. — *Foie de fœtus (cobaye) : réaction du tissu myéloïde (infection de la femelle par la toxine diphtérique).* Grossiss. 700/1 (nº 90).

Les myélocytes basophiles et les mégakaryocytes se sont multipliés; au centre de la figure, on voit nettement un mégakaryocyte en voie de division irrégulière.

tions cellulaires qui se rattachent indirectement à la maladie maternelle.

Les conditions de la transmission héréditaire des agents figurés (nºs 100, 101 et 102).

J'ai, tout d'abord, étudié les rapports histologiques qui existent entre la mère et le fœtus; puis j'ai recherché quelles sont les conditions qui favorisent l'hérédo-contagion; enfin j'ai précisé quelques-unes des circonstances qui permettent le passage des agents figurés à travers le tissu placentaire.

Rapports histologiques entre la mère et le fœtus. — L'histologie et l'anatomie pathologique montrent combien est intime l'union des tissus fœtaux et maternels. Au niveau des lacs sanguins du placenta, l'axe conjonctif des villosites et les cavités vasculaires fœtales sont isolés des milieux maternels par un simple revêtement protoplasmique : aussi toute altération du plasmode peut-elle livrer passage aux leucocytes et aux microbes, qui flottent dans le sang de la mère. Au niveau de la caduque, les



Fig. 77. — *Réseau des vaisseaux capillaires d'une villosité fœtale normale (fœtus de sept mois; fixation par le sublimé; coloration par la méthode de Heidenhain).* Grossiss. 600/1 (nº 101).

La figure montre un segment de la périphérie d'une villosité; à la partie supérieure de la préparation, s'étend transversalement un capillaire sanguin dont la paroi réfringente est semée de noyaux bien visibles; aux deux extrémités de ce capillaire, se voient des vaisseaux qui s'enclavent dans le plasmode.

contacts sont plus immédiats encore : les formations fibrineuses de la couche de Nitabush ne parviennent que tardivement à séparer les cellules de Langhans des cellules déciduales vraies. Au cours du remaniement de la caduque, des bourgeons plasmodiaux traversent même son tissu, pénètrent dans les vaisseaux maternels, et arrivent au muscle utérin. Celui-ci lutte, d'une façon efficace, contre cet envahissement; mais des anastomoses

cellulaires unissent pendant quelque temps les tissus du fœtus à ceux de la mère.

J'ai montré, en outre, que le placenta doit être considéré comme une véritable glande à sécrétion interne qui déverse des produits spéciaux ainsi que des ferments dans le sang maternel (nos 84, 97 et 98).

Les conditions histologiques de l'hérédo-contagion. — L'effraction placentaire, chez le fœtus humain, peut résulter soit de

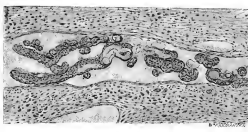


Fig. 78. — *Villosités placentaires rompues dans un sinus sanguin de la caduque.* Grossiss. 80/1 (no 101).

A la partie moyenne de la figure, se voit un large sinus sanguin où flottent des villosités placentaires; plusieurs d'entre elles montrent des capillaires très distendus qui se sont rompus.

la rupture de capillaires sanguins de la villosité, soit de la pénétration des leucocytes maternels dans les tissus fœtaux.

C'est au cours des infections et des intoxications que s'observe l'éclatement des capillaires fœtaux. Distendus et variqueux, ils refoulent le plasmode, qui s'étire et s'amincit : les noyaux de l'ectoderme villositaire s'atrophient, puis disparaissent; son protoplasma prend une réfringence spéciale et se rompt enfin, après avoir subi la nécrose fibrinoïde. Ainsi se forme un stomate par lequel le sang fœtal peut s'épancher dans les lacs sanguins maternels.

Si le sang fœtal s'écoule en grande quantité dans les lacs sanguins maternels, il ne tarde pas à se coaguler et un « noyau rouge » se forme. Si le processus est moins brutal, aucun infarctus ne se produit et les éléments du sang fœtal peuvent pénétrer librement dans les espaces maternels.

L'effraction de la villosité par les leucocytes se voit plus fréquemment. Dans les placentas très jeunes, alors que l'aspect du plasmode est tout à fait normal, quelques polynucléaires peuvent franchir le revêtement villositaire. Dans les placentas plus âgés, la pénétration des éléments maternels ne survient, au contraire, que si le plasmode est altéré.

Lorsqu'une nécrose lobulaire du placenta se produit, les globules blancs maternels peuvent passer librement dans le tissu des villosités, qui sont altérées dans toutes leurs parties constitutives. Lorsque, par suite d'une lésion légère du plasmode, un simple coagulum fibrineux se forme à la surface d'une villosité, on voit, maintes fois, des leucocytes se glisser entre les strates du thrombus, arriver au tissu conjonctif fœtal et s'y insinuer.

Les conditions, qui facilitent le passage des éléments figurés du sang maternel jusqu'au sang fœtal, sont donc de deux ordres : tantôt des lésions plasmodiales permettent aux leucocytes d'envahir la villosité et d'y apporter des agents pathogènes ; tantôt des altérations des capillaires fœtaux en amènent la rupture et laissent les globules rouges du fœtus se mêler à ceux de la mère.

Mode de pénétration des bactéries et des protozoaires dans l'organisme fœtal. — Si ces leucocytes maternels, qui traversent les thrombus, ont englobé des bactéries, ils viennent les répandre dans le tissu de la villosité et provoquent une infection fœtale. D'autre part, les microbes qui ont déterminé une septicémie maternelle peuvent pénétrer dans les vaisseaux du fœtus à la faveur des ruptures villositaires qui permettent, parfois, au sang du générateur, de se mêler au sang du descendant.

Il reste à se demander si certains agents pathogènes ne peuvent traverser l'ectoderme placentaire sans qu'il existe, à

son niveau, des lésions appréciables. Je n'ai étudié, jusqu'à présent, que le passage des protistes dans l'organisme fœtal. J'ai démontré que, chez l'homme et chez l'animal, l'hérédo-contagion des spirochétoses est due à la pénétration des parasites à travers les éléments cellulaires normaux du placenta (nos 40, 43 et 45). L'hérédo-contagion des trypanosomiases se réalise moins facilement ; dans un chapitre antérieur, j'ai résumé l'ensemble des travaux que j'ai consacrés à cette question (n° 17) : les trypanosomes ne peuvent pas, en général, franchir les limites de la villosité ; pourtant une série d'expériences, encore inédites, semble prouver que *Schizotrypanum cruzi* parvient à passer de la mère au fœtus.

Telle est la suite des travaux auxquels, depuis quinze ans, nous avons consacré de constants efforts. Dès le début de notre carrière scientifique, nous nous sommes trouvé orienté vers les sciences descriptives, telles que l'Histologie et la Cytologie : ce fut la période de nos observations sur la constitution du foie, du rein, du thymus, du placenta. Nous estimant désormais mieux préparé, pour entreprendre des recherches expérimentales, nous nous sommes attaché aux problèmes de l'Hérédité pathologique, et nous nous sommes efforcé de mettre en lumière quelques-unes des lois de l'hérédo-contagion.

Accoutumé par ces premiers travaux à associer étroitement l'expérimentation aux études morphologiques, nous avons abordé la *Protistologie pathologique*, à laquelle nous devions désormais consacrer toute notre activité. Nous avons essayé, chaque fois que l'occasion nous en a été offerte, de décrire avec méthode les protistes, et d'étudier avec soin les lésions qu'ils déterminent. D'autre part, nous avons toujours pensé que l'expérimentation doit soumettre à un contrôle permanent les résultats de l'observation, qu'il lui faut rechercher les propriétés des virus, élucider les causes qui favorisent le développement des protozoaires, établir enfin les conditions qui en arrêtent la multiplication Nous ne croyons pas, au surplus, avoir jamais négligé, au cours de nos recherches, ni la physiologie pathologique, ni l'examen biologique des défenses de l'organisme.

Guidé par ces méthodes, nous avons poursuivi nos travaux

sur la maladie du sommeil et les Trypanosomes pathogènes, sur le bouton d'Orient et les Leishmania, sur les Spirochètes du pian et de la fièvre récurrente, sur les Piroplasmes, etc. Au cours de ces études, nous espérons n'avoir jamais admis un fait sans l'avoir soumis à une critique rigoureuse, nous pensons n'avoir avancé aucune hypothèse sans nous être efforcé de la justifier de la façon la plus scrupuleuse. Tout en ne reculant pas devant l'étude des problèmes généraux qui s'offraient à nous, nous espérons ne pas avoir trop présumé de nos forces : nous nous sommes souvenu, en effet, qu'en face de la complexité de certaines questions, la Science doit laisser la Philosophie compléter sa tâche.

TABLE DES MATIÈRES

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 13570.